(Aus dem pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

24

Quantitative experimentell-therapeutische Versuche zur Ermittlung der stopfenden Bestandteile im Opium.

Von

Dr. Makoto Takahashi
(Tokio).

(Mit 22 Textfiguren.)



Bonn, 1914.
Separat-Abdruck aus dem Archiv für die ges. Physiologie Bd. 159.
Verlag von Martin Hager.



(Aus dem pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Quantitative experimentell-therapeutische Versuche zur Ermittlung der stopfenden Bestandteile im Opium.

Von

Dr. **Makoto Takahashi** (Tokio).

(Mit 22 Textfiguren.)

Inhaltsübersicht.

I. Einleitung.

Die wichtigsten Kenntnisse über den Mechanismus der stopfenden Wirkung von Morphin und Opium verdanken wir der Verwendung des Röntgenverfahrens, das es erlaubt, den ganzen Ablauf der Verdauungsbewegungen von der Einnahme der Nahrung bis zur Kotentleerung zu verfolgen. Bisher sind bei Untersuchungen an normalen und künstlich diarrhöisch gemachten Tieren folgende Tatsachen ermittelt worden:

Morphin bewirkt in Dosen, welche den Milchdurchfall bei Katzen stopfen, eine hochgradige Verzögerung der Magenentleerung, welche über 24 Stunden betragen kann und durch einen Krampf des Sphinkter antri pylorici und des Pylorus bedingt ist [A. Hirsch[1]), Magnus[2])]. Hierdurch kommt es zu einer Verlängerung der Magenverdauung. Infolgedessen werden die Speisen im Magen vollständiger als sonst verdaut und in flüssigerem Zustande an den Dünndarm weitergegeben [Cohnheim und Magnus[2]), E. Zunz[3])]. Die für diese hochgradige Wirkung nötigen Dosen sind 2 cg bei einer erwachsenen Katze (eventuell auch niedriger) und 6—7 mg pro Kilogramm beim Hunde. 1,6 mg pro Kilogramm beim Hunde wirkt noch deutlich, 1/2 mg nur andeutungsweise, 1/8 mg ist unwirksam [Cohnheim und Modrakowski[4])].

Auch am Menschen lässt sich die Verzögerung der Magenentleerung nach Dosen von 1—2 cg Morphin in vielen Fällen fest-

---

1) A. Hirsch, Zur Wirkung des Morphins auf den Magen. Zentralbl. f. inn. Med. 1901 S. 33.

2) R. Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins. II. Mitteilung. Pflüger's Arch. Bd. 122 S. 210. 1908.

3) E. Zunz, Contr. à l'étude de l'action de la morphine sur la digestion de la viande chez le chien. Memoires de l'Acad. de medicine de Belgique t. 20 fasc. 3. 1909.

4) O. Cohnheim und G. Modrakowski, Zur Wirkung von Morphium- und Opiumpräparaten (Pantopon) auf den Verdauungskanal. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 71 S. 273. 1911.

stellen [v. d. Velden[1]), Arnsperger[2]), Holzknecht und Olbert[3]), Stierlin und Schapiro[4])].

Gegenüber dieser Magenwirkung tritt der Einfluss des Morphins auf die Darmbewegungen gesunder Versuchstiere ganz zurück. Magnus[5]) konnte nur in etwa der Hälfte seiner Versuche eine Hemmung der Dünndarmpassage um einige Stunden feststellen; die Dickdarmbewegungen blieben überhaupt unbeeinflusst. Der ganze Ablauf der Darmverdauung wird überwiegend beherrscht durch die verlangsamte Magenentleerung.

Bei Untersuchungen über die Beeinflussung experimentell hervorgerufener Durchfälle ergab sich, dass der Senna- und der Ricinusdurchfall durch Morphin nicht gestopft wird [Magnus[6])]. Der Milchdurchfall der Katzen wird mit Sicherheit gestopft [Magnus[7])]. Es ist wahrscheinlich, dass es sich hierbei um die Magenwirkung des Morphins handelt. Der Magnesiumsulfatdurchfall wird nur dann gestopft, wenn durch das Morphin die Bittersalzlösung im Magen festgehalten wird. Dagegen ist Morphin wirkungslos, wenn das Salz bereits in den Darm übergetreten ist [Padtberg[8])].

Einen prinzipiell wichtigen Befund erhob Padtberg[9]) im Utrechter pharmakologischen Institut. Er konnte zeigen, dass der

1) R. v. d. Velden, Zur Pharmakologie der Magenmotilität. 27. Kongr. f. inn. Med. 1910 S. 339.

2) H. Arnsperger, Die Wirkung des Morphins auf die motor. Funktion des Magen-Darm-Kanals des Menschen. 27. Kongr. f. inn. Med. 1910 S. 333.

3) Holzknecht und Olbert, Morphin und Magenmotilität. Münchener med. Wochenschr. 1911 S. 1039.

4) E. Stierlin und N. Schapiro, Die Wirkung von Morphin, Opium und Pantopon auf die Bewegungen des Verdauungstraktus beim Menschen und beim Tier. Münchener med. Wochenschr. 1912 S. 2714.

5) R. Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins. II. Mitteilung. Pflüger's Arch. Bd. 122 S. 210. 1908.

6) R. Magnus, Der Einfluss des Sennainfuses auf die Verdauungsbewegungen. Pflüger's Arch. Bd. 122 S. 251. 1908. — R. Magnus, Der Einfluss des Ricinusöles auf die Verdauungsbewegungen. Pflüger's Arch. Bd. 122 S. 261. 1908.

7) R. Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins. I. Mitt. Pflüger's Arch. Bd. 115 S. 316. 1906.

8) J. H. Padtberg, Der Einfluss des Magnesiumsulfats auf die Verdauungsbewegungen. Pflüger's Arch. Bd. 129 S. 476. 1909.

9) J. H. Padtberg, Über die Stopfwirkung von Morphin und Opium bei Koloquintendurchfällen. Pflüger's Arch. Bd. 139 S. 318. 1911.

Durchfall, welcher durch ein Drastikum mit entzündlicher Nebenwirkung, durch Koloquinten hervorgerufen wird, sich mit Sicherheit durch Morphin stopfen lässt, und dass der Angriffspunkt dieser Stopfwirkung nicht im Magen, sondern im Darme liegt. Injiziert man zu einer Zeit, wenn bereits aller koloquintenhaltige Speisebrei in den Dünn- oder Dickdarm übergetreten ist, Morphin, so sistieren nach kurzer Zeit die heftig erregten Darmbewegungen vollständig; auch die durch das Drastikum ausgelöste starke Sekretion in den Darmkanal hört auf, und das Abführmittel, welches sonst schnell und ohne Schaden zu stiften den Verdauungskanal passiert, wird resorbiert und tötet das Tier unter den Erscheinungen der akuten Colocynthinvergiftung. Unter diesen pathologischen Bedingungen wirkt also Morphin auf Abschnitte des Verdauungskanals sehr kräftig ein, welche es bei gesunden Versuchstieren nur schwach und inkonstant (Dünndarm) oder gar nicht (Dickdarm) beeinflusst.

Es ist klar, dass durch diese Feststellung eine sichere Grundlage für das Verständnis der Stopfwirkung des Morphins bei Diarrhöen gewonnen war, welche durch Erkrankungen des Dünn- und Dickdarmes veranlasst werden. Ausserdem war aber eine Handhabe geschaffen, um nun das Studium der stopfenden Bestandteile des Opiums mit Erfolg beginnen zu können.

Dass Opium stärker stopfend wirkt, als der darin enthaltenen Morphinmenge entspricht, ist eine alte ärztliche Erfahrung, welche auch von Spitzer[1]) experimentell festgestellt wurde und seitdem durch alle Untersucher bestätigt werden konnte. Nach den Röntgenuntersuchungen von Magnus[2]) ist der Wirkungsmechanismus beim gesunden Versuchstier auf die Verdauungsbewegungen der gleiche wie der von Morphin [starke Verzögerung der Magenentleerung[3]), geringe und inkonstante Verzögerung der Dünndarmbewegungen, keine Beeinflussung der Dickdarmbewegungen]. Beim gesunden Menschen wird nach v. d. Velden[4]) die Magenentleerung durch 20—30 Tropfen Opiumtinktur deutlich verzögert.

---

1) Spitzer, Experimentelle Untersuchungen über die Darmwirkung des Opiums und Morphins. Diss. Breslau 1891.

2) Pflüger's Arch. Bd. 122 S. 210. 1908.

3) S. a. A. Delcorde, Rech. sur la digestion de la viande chez le chien soumis à l'influence de la teinture d'opium soit complète, soit privée de morphine. Internat. Beitr. z. Path. u. Ther. d. Ernährungsstörungen Bd. 3 Heft 1.

4) A. a. O.

Die Wirkung des Opiums auf die Sekretion der Verdauungssäfte scheint von der des Morphins etwas verschieden zu sein. Die von Riegel[1]) nach Morphin beobachtete anfängliche Hemmung der Magensaftsekretion ist nach Opium nicht (Bickel und Pinkussohn[2]) oder abgeschwächt [Cohnheim und Modrakowski[3])] zu beobachten; es setzt statt dessen sehr bald eine vermehrte Abscheidung von Magensaft ein. Auch hemmt Opium die Pankreassekretion länger als Morphin [Bickel und Pinkussohn[2])].

Sehr deutlich ist die stopfende Wirkung des Opiums beim Koloquintendurchfall der Katzen. Auch Opium wirkt unter diesen Umständen auf Dünn- und Dickdarm. Die heftigen Bewegungen werden, geradeso wie durch Morphin, gehemmt. Die Einschränkung der durch das Drastikum veranlassten Flüssigkeitsexsudation erfolgt dagegen durch Opium sehr viel sicherer und kräftiger als durch Morphin allein [Padtberg[4])].

Im Anschluss an diese Befunde von Padtberg unternahmen es nun Hesse und Neukirch[5]) im Utrechter pharmakologischen Institut festzustellen, welche sonstigen Opiumbestandteile noch ausser dem Morphin eine stopfende Wirkung besitzen. Schon Gottlieb und v. d. Eekhout[6]) hatten gefunden, dass eine morphinfreie Opiumtinktur den Milchdurchfall der Katzen stopft[7]). Auch morphinfreies Pantopon[8]) stopft den Milchdurchfall [Hesse und Neukirch[5])]. Doch liess sich durch die einzelnen isolierten Opiumalkaloide eine derartige Stopfwirkung beim Milchdurchfall nicht hervorrufen. Hesse

1) F. Riegel, Über den Einfluss des Morphiums auf die Magensesekretion. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40 S. 347. 1900.

2) A. Bickel und Pinkussohn, Über den Einfluss des Morphiums und Opiums auf die Magen- und Pankreassaftsekretion. Sitzungsberichte d. Berliner Akad. d. Wiss. 1907 I. S. 217.

3) A. a. O.

4) Pflüger's Arch. Bd. 139 S. 318. 1911.

5) O. Hesse und P. Neukirch, Versuche zur Ermittlung der stopfenden Bestandteile im Opium (Pantopon). Pflüger's Arch. Bd. 151 S. 309. 1913.

6) R. Gottlieb und A. v. d. Eekhout, Ein Beitrag zum Vergleiche der Opium- und Morphinwirkung. Schmiedeberg's Arch. 1908 Suppl. S. 235.

7) Delcorde (a. a. O.) hat nach morphinfreier Opiumtinktur und J. Schwenter, [Über Verdauungsversuche mit Opium, Morphium, Pantopon und morphinfreiem Pantopon (Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen Bd. 19)] nach morphinfreiem Pantopon verzögerte Magenentleerung beobachtet.

8) Pantopon enthält die Summe der Chlorhydrate der Opiumalkaloide ohne die „Ballaststoffe" des Opiums.

und Neukirch erhielten erst eindeutige Resultate, als sie die Beeinflussung des Koloquintendurchfalles durch einzelne Opiumbestandteile untersuchten. Hierbei ergab sich ihnen das überraschende Resultat, dass ausser dem Morphin unter den Bestandteilen des Pantopons nur noch dem Kodein eine konstante und deutliche stopfende Wirkung zukommt, während dem als „Restalkaloide“ bezeichneten Gemisch der nach Ausschluss von Morphin, Kodein, Narkotin, Papaverin, Thebain und Narzein noch übrigbleibenden Opiumalkaloide nur eine geringe und inkonstante Wirkung zukam. Narkotin, Papaverin, Thebain, Narzein sowie ein von Morphin und dem grössten Teil des Kodeins befreites Pantopon waren dagegen ohne stopfende Wirkung auf den Koloquintendurchfall der Katzen.

Kodein für sich allein wirkt nach Hesse und Neukirch auf die Verdauungsbewegungen gesunder Katzen ganz ähnlich wie Morphin (verzögerte Magenentleerung, inkonstante Verzögerung der Dünndarmbewegungen, keine Beeinflussung der Dickdarmbewegungen). Beim Koloquintendurchfall wirkt Kodein qualitativ gleich, aber quantitativ deutlich schwächer als Morphin.

Bei der grossen theoretischen und praktischen Wichtigkeit, welche der Aufklärung der stopfenden Wirkung des Opiums zukommt, habe ich die im folgenden zu schildernden sehr zahlreichen Versuche unternommen, um festzustellen, ob es gelingt, durch eine Kombination von Morphin und Kodein eine gerade so starke Stopfwirkung auf den Koloquintendurchfall der Katzen auszuüben wie durch Pantopon. Dabei liess sich dann auch die Frage entscheiden, ob sich ein Teil der Morphinwirkung durch eine geeignete Kodeindose ersetzen lässt. Sollte dieses der Fall sein, so musste man zu einem stark wirksamen und weniger giftigen Stopfmittel gelangen. Hierbei musste dann auch zugleich sich herausstellen, ob sich die Wirkung des Kodeins und die des Morphins einfach addieren oder ob sie sich gegenseitig verstärken, d. h. ob eine Potenzierung der Wirkung eintritt.

Bekanntlich ist durch Bürgi und seine Schüler das Problem der Potenzierung von Arzneiwirkungen vielfach bearbeitet worden. Dabei haben sie auch die narkotische Wirkung der Opiumalkaloide und ihrer Kombinationen untersucht[1]). Ferner haben Straub und

1) Vgl. V. Zehlen, Über die Wirkung kombinierter Opiumalkaloide. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 8. 1911.

seine Mitarbeiter[1]) festgestellt, dass die Wirkung des Morphins hinsichtlich seines narkotischen Effektes auf Katzen und seiner Allgemeingiftigkeit für Mäuse durch Narkotin und hinsichtlich seiner Allgemeingiftigkeit für Mäuse durch Narkotin plus Papaverin beträchtlich verstärkt wird. Dagegen wird die Wirkung des Morphins auf das Atemzentrum durch Narkotin abgeschwächt. Es wird im folgenden zu zeigen sein, dass bezüglich der Stopfwirkung beim Koloquintendurchfall eine beträchtliche Potenzierung des Morphineffektes durch Kodein nachweisbar ist.

Ausser dem Kodein habe ich auch Papaverin und die „Restalkaloide“ auf eine eventuelle Verstärkung der Stopfwirkung des Morphins untersucht.

2. Methodik.

Zu den vorliegenden Versuchen wurde die bekannte Cannon'sche Methode benutzt, wie sie von Magnus, Padtberg, Hesse und Neukirch zur Prüfung von Arzneiwirkungen auf die Verdauungsbewegungen verwendet worden ist. Die Versuchskatzen blieben 24 Stunden vorher ohne Nahrung und wurden dann mit Kartoffelbrei-Wismut (25 g gekochte Kartoffeln und 5 g Wismuthydroxyd) gefüttert. Der Ablauf der Verdauungsbewegungen wurde danach auf dem Röntgenschirm verfolgt.

Zur Erzeugung des Koloquintendurchfalls haben Padtberg, Hesse und Neukirch Koloquintendekokt verwendet, das für jeden Versuch frisch bereitet wurde. Dabei war es dann notwendig, die Wirksamkeit des Dekoktes durch Kontrollversuche jedesmal sicherzustellen. Bei der grossen Zahl von Experimenten, welche ich anstellen musste, wäre dieses Verfahren unzweckmässig gewesen. Ich benutzte daher ein gut wirksames trockenes Koloquintenextrakt, dass ich in zu meinen Versuchen hinreichender Quantität durch die Freundlichkeit des hiesigen Krankenhausdirektors, Herrn Dr. Bosscha, aus der Apotheke des städtischen Krankenhauses erhielt. So konnte ich die ganze Untersuchung mit einem konstanten Präparat von bekannter Wirkungsstärke durchführen.

0,16 g Koloquintenextrakt wurden unter Zusatz von einigen Tropfen Alkohol in 10 ccm Wasser gelöst und die resultierende trübe Flüssigkeit unmittelbar nach der Verfütterung des Kartoffelbrei-Wismut-Gemisches den Katzen mit der Schlundsonde beigebracht.

1) W. Straub, Die pharmakodynamische Wirkung des Narkotins im Opium. Biochem. Zeitschr. Bd. 41 S. 419. 1912. — H. Caesar, Quantitative Untersuchung der Toxizitätsänderung des Morphins bei Kombination mit anderen Opiumalkaloiden. Biochem. Zeitschr. Bd. 42 S. 316. 1912. — W. Straub, Über Narkophin, ein rationelles Opiumpräparat. Münchener med. Wochenschr. 1912 S. 1543.

Darauf wurde von Zeit zu Zeit mit Röntgenstrahlen durchleuchtet und der Zeitpunkt festgestellt, bis sich der Magen ganz oder zum allergrössten Teil entleert hatte und der Dünndarm maximal gefüllt war. Darauf wurden dann die zu prüfenden Alkaloide und Opiumpräparate subkutan injiziert und der Ablauf der Verdauungsbewegungen danach mit Röntgendurchleuchtung verfolgt.

Zu jedem Versuch wurden fast immer neue Katzen verwendet. Nur der kleinste Teil derselben wurde nach frühestens 8—10 Tagen und vorheriger genauer Prüfung ihres Gesundheitszustandes zum zweiten Male benutzt.

3. Symptomenbild des Koloquintendurchfalls und Anhaltspunkte zur Beurteilung einer Stopfwirkung.

Die Dosis von 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser, die ich in allen Versuchen verwendete, wirkt mindestens so stark oder eher etwas stärker abführend als 10 ccm 10%igen Koloquintendekokts, wie es von Padtberg, Hesse und Neukirch benutzt worden ist. Der Ablauf der Verdauungsbewegungen ist genau derselbe, wie er von Padtberg beschrieben wurde.

Die Magenentleerung wird nicht wesentlich beeinflusst; eine gelegentlich zu beobachtende Verzögerung beruht auf sekundären Einflüssen. Durchschnittlich 2 Stunden nach der Fütterung ist der Magen ganz oder grösstenteils entleert und der Dünndarm maximal gefüllt. Im Dünndarm ist die Koloquintenwirkung nun besonders deutlich. Die verstärkten auf dem Röntgenschirm lebhaft hervortretenden Bewegungen befördern den Inhalt in ½—1½ Stunden meist vollständig nach dem Dickdarm (in der Norm sind hierzu über 7 Stunden erforderlich). Der Dickdarm bekommt daher sehr bald seinen ersten Inhalt und füllt sich in kurzer Zeit. Die Passage des Kotes durch den Dickdarm ist ebenfalls stark beschleunigt, so dass meist 1—2, spätestens 3 Stunden nach der maximalen Dünndarmfüllung der erste Kot entleert wird, welcher nach den verwendeten Koloquintendosen gewöhnlich viel Schleim, seltener etwas Blut enthält und von weicher bis flüssiger Konsistenz ist. In Zwischenräumen von 2—4 Stunden wiederholt sich die Defäkation noch mehrmals.

Auf dem Diagramm von Fig. 1 erkennt man, dass der Dünndarm sich in normaler Weise vom Magen aus im Laufe von 2 bis 2½ Stunden füllt, dass dann aber durch die Wirkung der Koloquinten eine abnorm schnelle Entleerung des Dünndarminhaltes nach dem

Dickdarm zu erfolgt, so dass die Kurve steil nach unten verläuft und in 1½ Stunden fast der ganze Dünndarminhalt in den Dickdarm übergetreten ist.

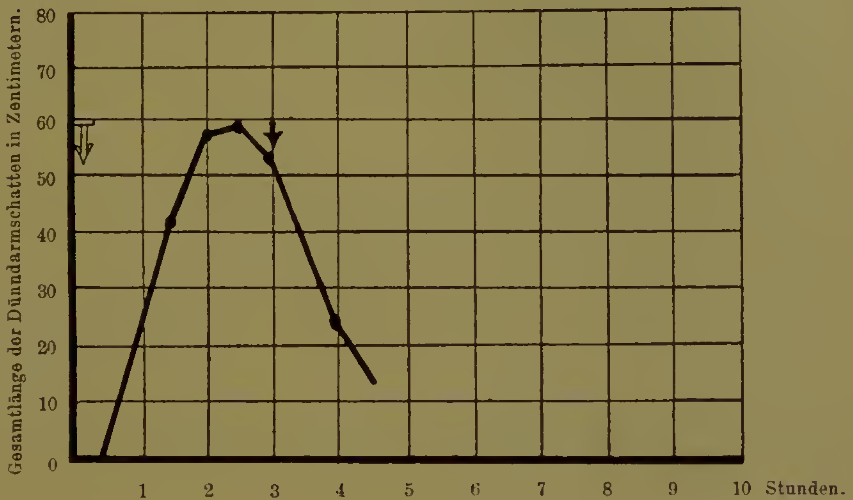


Fig. 1. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde per os erhielten. Durchschnitt aus neun Versuchen. Die Kurve gibt die Gesamtlänge der Dünndarmschatten in Zentimetern. ⇓ = Koloquintenzufuhr. ↓ = Auftreten des ersten Wismutschattens im Dickdarm.

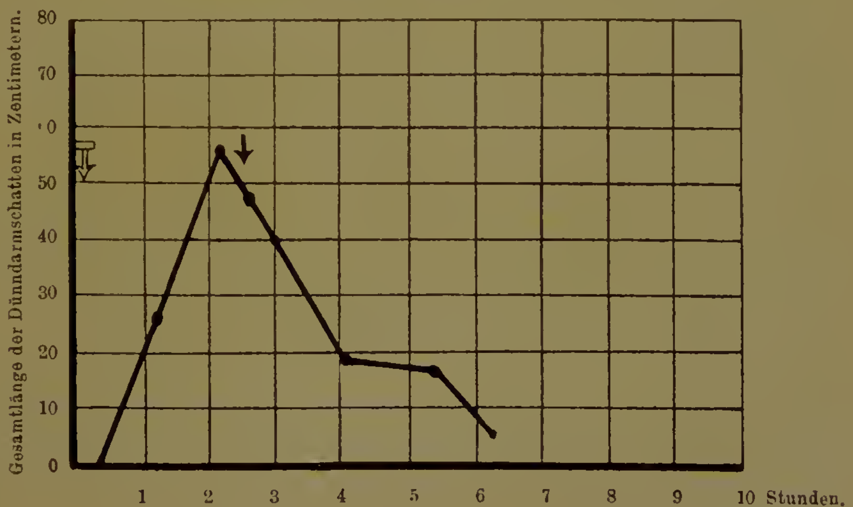


Fig. 2. Diagramm desjenigen Normalversuches, in welchem nach Fütterung von 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismut und direkt anschliessender Eingabe von 0,16 g Koloquintenextrakt per os die Verdauungsbewegungen am langsamsten abliefen. Kurve: Gesamtlänge der Dünndarmschatten in Zentimetern. ⇓ = Zufuhr des Koloquintenextraktes. ↓ = Auftreten des ersten Wismutschattens im Dickdarm.

Zur Beurteilung der im folgenden zu schildernden Stopfwirkungen sei hier noch das Diagramm desjenigen Normalversuches abgedruckt, in welchem nach alleiniger Eingabe von Koloquinten die Verdauungsbewegungen am langsamsten abliefen (Fig. 2). Auch hier erkennt man die schnelle Entleerung des Dünndarmes, die nur in der 5. Stunde nach der Fütterung vorübergehend unterbrochen wird.

Die Einzelheiten der Koloquinten-Normalversuche sind aus Tabelle I ersichtlich.

Tabelle I. **Durchfall bei Katzen nach Extractum colocynthidis ohne Injektion von Stopfmitteln.**

Nr.	Zeit der ersten Defäkation nach der Fütterung	Zeit der ersten Defäkation nach der maximalen Dünndarmfüllung	Exitus?	Sektion (nach Äthernarkose und Nackenschlag)	Zahl der Defäkationen (in 24 Stdn.)
	Stunden	Stunden			
1	3	—	lebend	—	3
2	4	—	„	—	2
3	5	1	„	(—)	3
4	4	1	„	(—)	—
5	ca. 4	ca. 2	„	(—)	3
6	ca. $4^1/_2$	ca. 2	„	—	2
7	$2^1/_4$	$^1/_3$	„	(—)	3
8	$2^1/_2$	$^1/_6$	„	—	2
9	$3^2/_3$	$1^1/_3$	„	—	3

Bemerkung: Die in diesen Versuchen verwendeten Katzen blieben vorher 24 Stunden ohne Nahrung, wurden dann mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert und erhielten unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde per os. (—) bedeutet: negativer Sektionsbefund.

Die Resultate dieser Normalversuche wurden ausserdem noch bestätigt durch zahlreiche Experimente, in welchen unwirksame Dosen von Opiumpräparaten und Gemische von Alkaloiden injiziert wurden, welche keine Stopfwirkung zur Folge hatten.

Von den Katzen der Normalversuche ist keine einzige eingegangen. Tötet man die Tiere in Äthernarkose, so findet man, wie auch Padtberg angibt, den Dünn- und Dickdarm sowie die Nieren normal. Nur zweimal sah ich geringe fleckweise Rötung der Dickdarmschleimhaut.

Es ist nicht angängig, eine kleinere Dose als 0,16 g Koloquintenextrakt zu verwenden. Denn wenn die Abführwirkung zu gering ist, wie ich das in einigen Versuchen mit 0,13 g beobachten konnten, so kann die Darmpassage so langsam erfolgen, dass Colocynthin in wirksamen Mengen resorbiert wird und das Tier tötet.

Zur Beurteilung der Stopfwirkung von Morphin und Opiumalkaloiden beim Kolcquintendurchfall kann man zwei Hauptanhaltspunkte benutzen: die Veränderung der Gesamtlänge der Dünndarmschatten auf dem Röntgenschirm und den Tod der Versuchstiere.

Nach Injektion von Morphin, Opium (Padtberg), morphinfreiem Pantopon und Kodein (Hesse-Neukirch) werden die durch Koloquinten heftig erregten Dünndarmbewegungen ruhig gestellt, und das Röntgenbild ändert sich stundenlang nicht. Infolgedessen verläuft die Kurve der Gesamtlänge der Dünndarmschatten nicht wie in den Normalversuchen steil nach unten (Fig. 1 und 2), sondern bleibt für längere Zeit auf derselben Höhe und hat einen horizontalen Verlauf (s. z. B. Fig. 3 S. 339). Nach meinen Erfahrungen ist diese Veränderung des Dünndarmdiagramms ein ausserordentlich feines und zuverlässiges Reagens auf die Stopfwirkung von Opiumalkaloiden. Besonders bei Versuchen, in denen man die kleinstwirksamen Dosen feststellen muss, kann man schon geringe Verzögerungen der Dünndarmpassage mit grosser Sicherheit erkennen, besonders wenn man über eine genügend grosse Anzahl von Versuchen verfügt.

Das zweite, nicht ganz so feine Kriterium ist der Tod der Versuchstiere. Während in den Normalversuchen das Colocynthin schnell und ohne Schaden zu stiften den Darmkanal passiert, wird es, wenn durch eine starke Stopfwirkung von Opiumpräparaten die Darmbewegungen stillgestellt worden sind, resorbiert und führt den Tod der Tiere herbei. Bei der Sektion findet man dann einen sehr charakteristischen Befund. Der Dickdarm zeigt das Bild einer akuten hämorrhagischen Colitis, die Schleimhaut ist dunkelrot, geschwollen, mit Schleim bedeckt, stellenweise blutig infiltriert; auch Geschwüre sind gelegentlich zu sehen. Manchmal findet sich auch eine starke Rötung der Schleimhaut im untersten Teil des Ileum und eine fleckweise auftretende leichte Hyperämie der übrigen Dünndarmschleimhaut. Doch kann der Dünndarm auch ganz normal aussehen. Ausserdem findet sich stets eine akute hämorrhagische Nephritis. Der ganze Durchschnitt der Niere ist dunkelblaurot verfärbt, was besonders deutlich an dem in der Norm weisslich gefärbten Nierenmark der Katze hervortritt. Die Grenze von Mark und Rinde ist verwischt. Ein derartiges Sektionsbild ist in nachfolgenden Abschnitten als „typisch“ bezeichnet.

Bei ungewöhnlich grossen Katzen kann auch nach stark stopfenden Morphin- und Opiumdosen der Tod ausbleiben, weil die verwendete Menge Koloquintenextrakt (0,16 g) dann im Verhältnis zum Körpergewicht zu klein wird.

In den Versuchen ohne Anwendung des Röntgenverfahrens ist man zur Beurteilung der Stopfwirkung ausser auf den Tod der Versuchstiere noch auf den Zeitpunkt der ersten Defäkation angewiesen. Doch ist dieses Kriterium bei der von mir gewählten Versuchsanordnung nicht so zuverlässig wie die beiden bisher genannten. Denn da die Injektion des Stopfmittels stets nach Vollendung der Magenentleerung erfolgte, hatte man es nicht in der Hand, wie weit der Speisebrei schon bis in den Dickdarm vorgedrungen war. Ja in Fällen, in denen auf dem Röntgenschirm nur Wismutschatten im Dünndarm zu sehen waren und der Dickdarm leer erschien, war es möglich, dass die Koloquintenlösung der schattengebenden Substanz im Darme vorangeeilt und schon im Dickdarm angekommen war, so dass, noch bevor die injizierten Stopfmittel ihre volle Wirkung entfalten konnten, bereits die erste Kotentleerung erfolgt war. Dieses liess sich tatsächlich in solchen Fällen feststellen, in welchen die Röntgenbeobachtung eine deutliche Stopfwirkung auf die Dünndarmbewegungen zeigte.

Zur Beurteilung der Stopfwirkung beim Koloquintendurchfall eignet sich demnach hauptsächlich die Veränderung des Dünndarmdiagrammes, daneben der Tod der Versuchstiere und das typische Sektionsbild und erst in dritter Linie eine Verzögerung der ersten Kotentleerung.

4. Stopfwirkung beim Koloquintendurchfall durch Kombination von Morphin und Kodein.

Padtberg hat bei seinen Untersuchungen über die Stopfung des Koloquintendurchfalles grosse Morphindosen benutzt, welche eine möglichst deutliche Wirkung entfalteten. Ebenso haben Neukirch und Hesse zur Stopfung grosse starkwirkende Kodeindosen verwendet. Zur Untersuchung der Kombinationswirkung dieser beiden Alkaloide ist es aber nötig, die kleinste sicher wirksame und die grösste sicher unwirksame Dose von jedem einzelnen derselben zu kennen. Tabelle II gibt zunächst eine Übersicht über sämtliche zur Ermittlung der kleinsten Morphindosen angestellten Versuche.

Aus der Tabelle II (S. 340 u. 341) ersieht man folgendes: Grosse Dosen von 0,015—0,02 g pro Kilogramm Morph. hydrochl. wirken in der bereits von Padtberg beschriebenen Weise. Die durch Koloquinten stark erregten Dünndarmbewegungen, die vor der Injektion als Pendelbewegungen und Peristaltik sichtbar waren, hören auf; die Schattenkonturen sämtlicher Dünndarmschlingen werden infolgedessen ganz glatt, die Gesamtlänge der Dünndarmschatten bleibt fast immer unverändert. War der Dickdarm vor der Morphininjektion leer gewesen, so bleibt er es auch; enthielt er vor der Injektion schon Kot, so nimmt dieser in den folgenden Stunden nicht an Menge zu und wird auch im Dickdarme nicht weiter nach unten befördert. Dieser Zustand dauert in den meisten Fällen mindestens 5—6 Stunden an (in den Tabellen ist eine solche auffallende Dünndarmstopfung als „ausgezeichnet" bezeichnet). Schliesslich erfolgt dann meistens der Exitus der Tiere, der häufig nach 5—6 Stunden, jedenfalls immer innerhalb 24 Stunden nach der Injektion eintritt. Kotentleerung ist entweder ganz aufgehoben, oder es wird später eine kleine Menge dünnflüssigen Kotes ausgestossen. Bei der Sektion findet man das

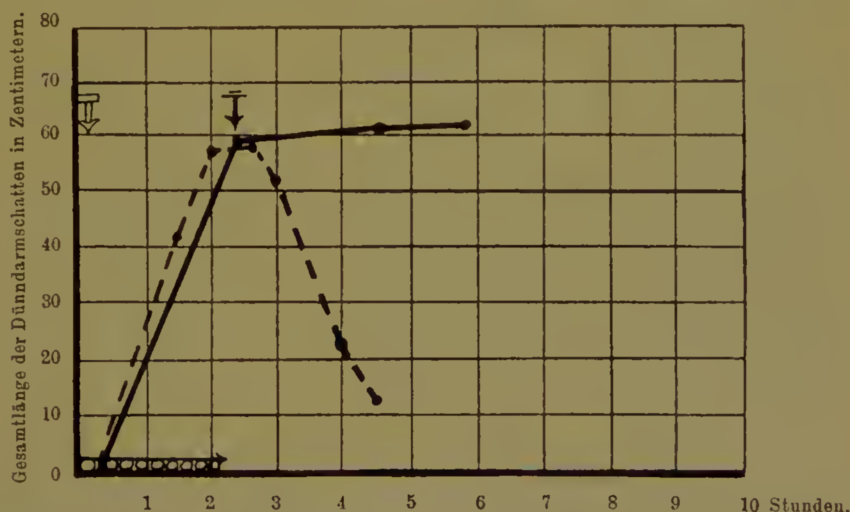


Fig. 3. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Morphin, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus neun Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung 0,015—0,02 g Morphinum hydrochloricum pro Kilogramm injiziert wurde. ↓ = Zufuhr des Koloquintenextraktes. ↓ = Morphininjektion. Die horizontale Linie direkt über der Abszisse zeigt die Verweildauer der Speisen im Magen; der Pfeil an ihrem Ende bedeutet, dass der Magen ganz oder grösstenteils entleert ist, die kleinen Kreise die Peristaltik im Pylorusteil.

oben, S. 337, beschriebene typische Bild. Fig. 3 gibt das Diagramm der Versuche mit den grösseren Morphindosen [1]).

Tabelle II. Morphinversuche

	Nummer	Dosis pro Kilogramm	Dünndarmstopfung (nach dem Diagramm)	Exitus	Sektion	Zentrale Wirkung (Erregung)	Zahl der Defäkationen in 24 Stdn.
Sicher wirksame Dosis	1	g 0,02	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+ + +)	1
	2	0,02	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+ + +)	1
	3	0,015	ausgezeichnet	lebend	(—)	(+ +)	2
	4	0,015	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+ + +)	0
	5	0,01	(+)	lebend	—	(+ +)	1
	6	0,01	(+)	Tod	typisch	(+ +)	0
	7	0,01	(+)	Tod	typisch	(+ +)	1
	8	0,01	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+ + +)	1
	9	0,01	(+)	Tod	typisch	(+ +)	1
	10	0,01	(+)	lebend	—	(+ +)	1
	11	0,005	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+ +)	1
	12	0,005	(+)	lebend	—	(+)	2
	13	0,005	—	lebend	—	(+ +)	1
	14	0,005	(+)	lebend	—	(+)	2
	15	0,005	(+)	Tod	typisch	(+ +)	0
	16	0,005	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+)	0
	17	0,003	(+)	lebend	(—)	(+)	3
	18	0,003	(±)	lebend	—	(+)	2
	19	0,003	(+)	Tod	typisch	(+)	1
	20	0,002	(+)	später Tod	typisch	(+)	1
	21	0,002	(+)	später Tod	typisch	(+)	1
	32	0,002	(+)	Tod	typisch	(+)	3
	33	0,002	(+)	lebend	—	(+)	1
Unwirksame Dosis	22	0,001	(—)	Tod	angedeutet	(—)	2
	23	0,001	(—)	lebend	—	(—)	3
	24	0,001	(—)	lebend	—	(—)	3
	25	0,001	(—)	lebend	—	(—)	3
	30	0,001	(—)	lebend	—	(—)	3
	31	0,001	(—)	lebend	—	(—)	4
	26	0,0005	(—)	lebend	—	(—)	2
	27	0,0005	(—)	lebend	—	(—)	3
	28	0 0005	(—)	lebend	—	(—)	3
	29	0,0002	(—)	lebend	—	(—)	2

Bemerkung zu Tabelle II: Die zu diesen Versuchen ver- dann mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert und Wasser mit der Schlundsonde. Wenn bei der Röntgenbeobachtung und die Dünndarmfüllung maximal war, wurde Morphin in

1) N. Schapiro (Pflüger's Arch. Bd. 151. 1913) hat kürzlich die Stopfwirkung des Morphins auf den Dünndarm zurückzuführen versucht auf einen Krampf des Ileocöcalsphinkters. Ich habe bei meinen Versuchen mit Morphin besonders hierauf geachtet, aber nur einmal eine deutliche Ausdehnung des untersten Ileums durch Wismutkot wahrnehmen können, welche jedoch nach kurzer Zeit verschwand und nicht wieder auftrat. Eine irgendwie erhebliche Rolle spielt sicher ein solcher Krampf des Sphincter ileocolicus nicht.

Man kann nun, wie Tabelle II zeigt, mit der Morphindosis noch sehr erheblich heruntergehen, ohne dass die Stopfwirkung aufhört.

beim Koloquintendurchfall.

Zeit der ersten Defäkation nach der Injektion	Zustand bei der Injektion		Beschaffenheit des ersten Kotes
	Magenentleerung	Grösse d. Kolonschattens	
Stunden			
$1\frac{1}{3}$	fast leer	gross	ein wenig diarrhöischer Kot
$4\frac{1}{4}$	grösstenteils leer	—	ein wenig diarrhöischer Kot
$2\frac{1}{2}$	fast leer	—	kleine Menge diarrhöischer Kot
	grösstenteils entleert	—	—
$4\frac{1}{3}$	fast leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
—	etwas schlecht	—	—
$5\frac{1}{2}$	grösstenteils leer	gross	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
$5\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
$> 1\frac{3}{4}$	grösstenteils leer	klein	kleine Menge schleimiger Wismutkot
$> 5\frac{1}{4}$	grösstenteils leer	klein	grosse Menge schleimiger Wismutkot
$4\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge schleimiger Kot
$1\frac{2}{3}$	grösstenteils leer	gross	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
> 2	grösstenteils leer	klein	ziemlich grosse Menge diarrh.Wismutkot
$\frac{5}{6}$	grösstenteils leer	gross	ein wenig diarrhöischer Wismutkot
—	etwas schlecht	—	—
—	fast leer	—	—
4	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$2\frac{1}{2}$	grösstenteils leer	klein	grosse Menge schleimiger Wismutkot
3	grösstenteils leer	gross	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
$3\frac{2}{3}$	grösstenteils leer	—	ziemlich grosse Menge diarrh.Wismutkot
$2\frac{3}{4}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
$3\frac{1}{4}$	grösstenteils leer	—	zieml. grosse Menge schleim. Wismutkot
4	fast leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$2\frac{1}{2}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
$3\frac{1}{4}$	grösstenteils leer	klein	grosse Menge schleimiger Wismutkot
$2\frac{2}{3}$	grösstenteils leer	klein	ziemlich grosse Menge diarrh.Wismutkot
$\frac{1}{2}$	grösstenteils leer	gross	ziemlich grosse Menge diarrh.Wismutkot
$3\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	—	grosse Menge blutig-schleim. Wismutkot
$2\frac{1}{6}$	grösstenteils leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
$1\frac{1}{4}$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$2\frac{5}{6}$	grösstenteils leer	—	ziemlich grosse Menge diarrh.Wismutkot
$\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	klein	ziemlich grosse Menge diarrh.Wismutkot
$2\frac{1}{6}$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot

-wendeten Katzen blieben vorher 24 Stunden ohne Nahrung, wurden erhielten unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm der Magen danach ganz oder grösstenteils entleert gefunden wurde wechselnden Mengen subkutan injiziert.

Als minimale, sicher stopfende Dosis ergab sich 0,002 g pro Kilogramm salzsauren Morphins. Durch diese Dosis wurde in allen vier Versuchen noch eine deutliche Verzögerung der Dünndarmpassage auf dem Röntgenschirm beobachtet, wie sich auch aus dem Diagramm Fig. 4 ergibt. Dieses zeigt, dass die durch Koloquinten stark beschleunigte Dünndarmpassage (punktierte Linie) durch 2 mg pro Kilo-

gramm Morphin ungefähr so weit verlangsamt wird, wie den normalen, nicht durch Arzneimittel veränderten Darmbewegungen entspricht, so dass nach 7 Stunden noch eine deutliche Dünndarmfüllung vorhanden ist. Nach diesen kleinen Dosen hat also die Dünndarmkurve nicht mehr den ganz horizontalen Verlauf, wie er in Fig. 3 nach grossen Morphindosen zu sehen war. — In drei von vier Versuchen erfolgte nach 2 mg pro Kilogramm Morphin der Tod der Versuchstiere; das Sektionsbild war in diesen drei Fällen typisch. Es muss daher 2 mg pro Kilogramm Morphin als die kleinste sicher wirksame Dosis bezeichnet werden.

Während nach den grossen Morphindosen die Katzen in die bekannte heftige zentrale Erregung geraten (in der Tabelle als +++ angeführt), ist diese nach der kleinsten wirksamen Dose so gering, dass sie nur bei genauerer Beobachtung auffällt (in der Tabelle als + bezeichnet).

0,001 g pro Kilogramm ist als sicher unwirksame Dosis zu bezeichnen. Die Dünndarmpassage wird nicht mehr verlangsamt (Fig. 5); der Tod erfolgte nur einmal unter sechs Fällen, und in diesem war das Sektionsbild nur angedeutet (s. Tab. II).

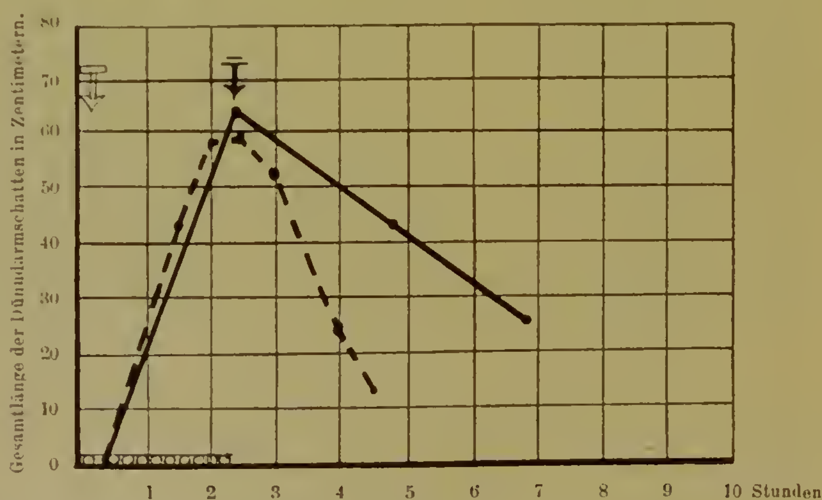


Fig. 4. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Morphin, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus vier Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung 0,002 g pro Kilogramm Morphin. hydrochlor. subkutan injiziert wurde. ⇓ = Zufuhr des Koloquintenextraktes. ↓ = Morphininjektion. Bedeutung der übrigen Zeichen wie auf Fig. 3.

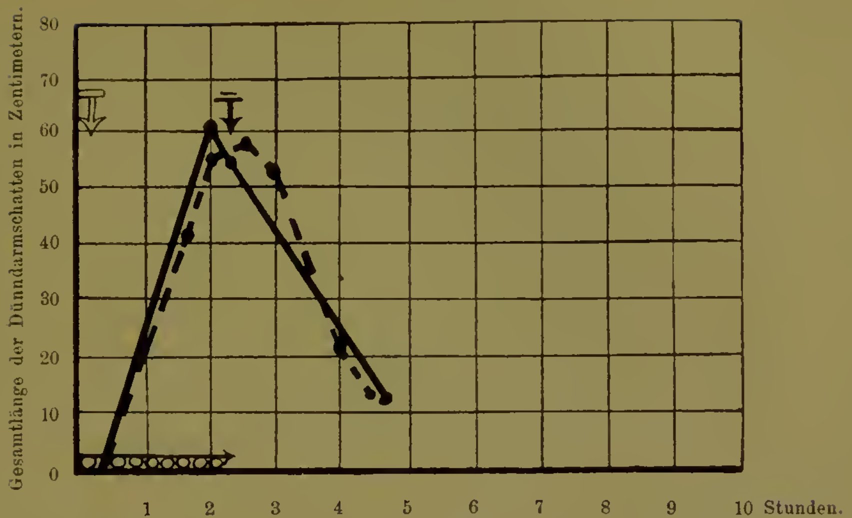


Fig. 5. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die *punktierte* Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Morphin, die *ausgezogene* Linie den Durchschnitt aus sechs Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung 0,001 g pro Kilogramm Morphin. hydrochlor. subkutan injiziert wurde. ⇓ = Zufuhr des Koloquintenextraktes. ↓ = Morphininjektion. Bedeutung der übrigen Zeichen wie auf Fig. 3.

In genau derselben Weise wie für Morphin wurde nun auch für Kodein die minimale wirksame und die maximale unwirksame Dose festgestellt. Die Gesamtheit dieser Versuche ist in Tabelle III (S. 344) zusammengestellt.

Wie man aus Tabelle II ersieht, ist **0,01** g *pro Kilogramm als kleinste wirksame Dosis von phosphorsaurem Kodein anzusehen*; 0,005 g pro Kilogramm ist unsicher wirksam, **0,003** g *ist eine sicher unwirksame Dosis.*

Unter sechs Versuchen mit 0,01 g pro Kilogramm ergab sich nur einmal unter dem Röntgenschirm ein negatives Resultat; in den anderen Fällen war die Stopfwirkung deutlich, einmal sogar ausgezeichnet. Nach 0,003 g pro Kilogramm (unwirksame Dosis) trat dagegen niemals eine deutliche Passagehemmung im Darme auf.

Das Angeführte wird durch nachfolgende Diagramme veranschaulicht. Fig. 6 zeigt die starke Stopfung durch 0,025 g Codein. phosphor. pro Kilogramm, Fig. 7 den Effekt der kleinsten wirksamen Dosis (0,01 g pro Kilogramm), Fig. 8 die Wirkungslosigkeit von 0,003 g pro Kilogramm.

Tabelle III. Kodeinversuche beim Koloquintendurchfall.

	Nummer	Dosis pro Kilogramm	Dünndarmstopfung (nach dem Diagramm)	Exitus	Sektion	Zentrale Wirkung (Erregung)	Zahl der Defäkationen in 24 Stunden	Zeit der ersten Defäkation nach der Injektion	Zustand bei der Injektion: Magenentleerung	Zustand bei der Injektion: Grösse des Kolonschattens	Beschaffenheit des ersten Kotes
		g						Stunden			
Sicher wirksame Dosis	5	0,025	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+)	1	4½	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Kot
	6	0,025	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+)	1	3	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Kot
	4	0,015	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+)	1	> 7½	grösstenteils leer	—	ziemlich grosse Menge diarrhöisch. Kot
	1	0,015	(+)	lebend	—	(±)	2	3¼	grösstenteils leer	—	zieml. grosse Menge schleimig. Wismutkot
	2	0,015	(+)	Tod	typisch	(±)	1	> 5½	etwas schlecht	klein	ein wenig schleimiger Wismutkot
	3	0,015	(+)	lebend	—	(±)	1	7	grösstenteils leer	—	zieml. grosse Menge schleimig. Wismutkot
	8	0,01	ausgezeichnet	lebend	—	(—)	1	2¾	grösstenteils leer	klein	kleine Menge diarrhöischer Kot
	21	0,01	(+)	Tod	typisch	(±)	1	3⅝	grösstenteils leer	—	ziemlich grosse Menge diarrh. Wismutkot
	16	0,01	—	Tod	typisch	(—)	1	2⅙	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Kot
	14	0,01	(+)	lebend	—	(—)	2	2½	fast leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
	15	0,01	(+)	lebend	—	(—)	1	< 4	grösstenteils leer	—	zieml. grosse Menge schleimig. Wismutkot
	12	0,01	(—)	lebend	—	(—)	1	5½	grösstenteils leer	gross	grosse Menge schleimiger Wismutkot
Unsicher wirksame Dosis	9	0,005	(+)	lebend	—	(—)	2	1	grösstenteils leer	klein	ziemlich grosse Menge diarrhöischer Kot
	10	0,005	(+)	Tod	typisch	(—)	1	< 3	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
	13	0,005	(+)	lebend	—	(—)	1	4⅙	leer	gross	grosse Menge schleimiger Wismutkot
	11	0,005	(—)	lebend	—	(—)	2	2	grösstenteils leer	gross	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
	17	0,005	(—)	lebend	—	(—)	2	½	fast leer	gross	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
Unwirksame Dosis	20	0,003	(±)	lebend	—	(—)	2	4	grösstenteils leer	—	zieml. grosse Menge schleim. Wismutkot
	18	0,003	(—)	Tod	typisch	(—)	2	½	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
	19	0,003	(—)	lebend	—	(—)	3	3	grösstenteils leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
	22	0,003	(—)	lebend	—	(—)	3	1½	grösstenteils leer	klein	grosse Menge blutig-schleim. Wismutkot

Bemerkung zu Tabelle III: Die zu diesen Versuchen verwendeten Katzen blieben vorher 24 Stunden ohne Futter, wurden dann mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert und erhielten unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde. Wenn bei der Röntgenbeobachtung der Magen danach ganz oder grösstenteils entleert gefunden wurde und die Dünndarmfüllung maximal war, wurde subkutan Codeinum phosphoricum in wechselnden Mengen injiziert.

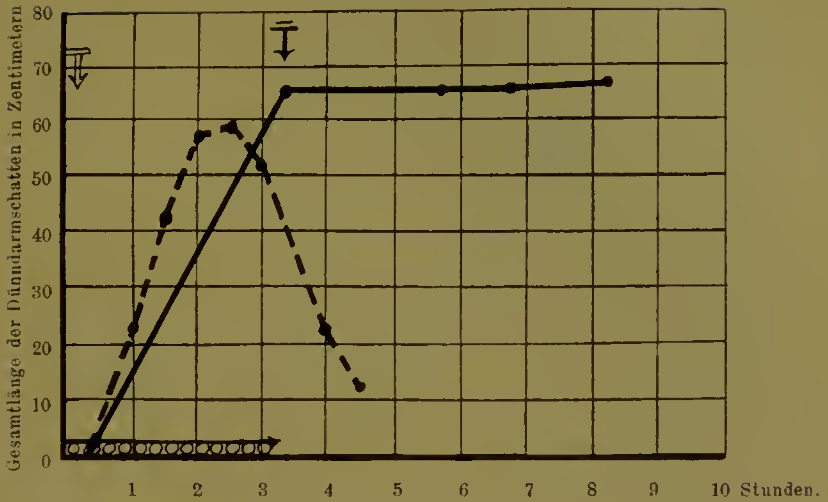


Fig. 6. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Kodein, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus zwei Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung ca. 0,025 g pro Kilogramm Codeinum phosphoricum subkutan injiziert wurde. ⇓ = Zufuhr des Koloquintenextraktes. ↓ = Kodeininjektion. Bedeutung der übrigen Zeichen wie auf Fig. 3.

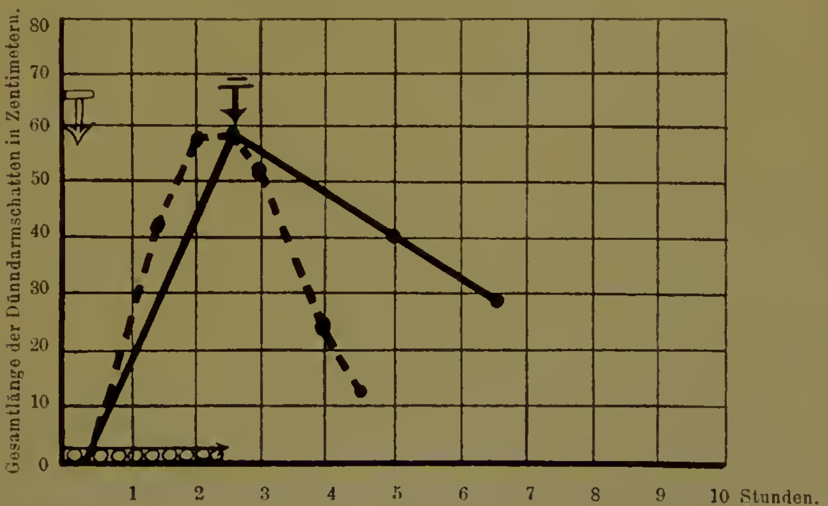


Fig. 7. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Kodein, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus fünf Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung 0,01 g pro Kilogramm Codeinum phosphoricum subkutan injiziert wurde. ⇓ = Zufuhr des Koloquintenextraktes. ↓ = Kodeininjektion. Bedeutung der übrigen Zeichen wie auf Fig. 3.

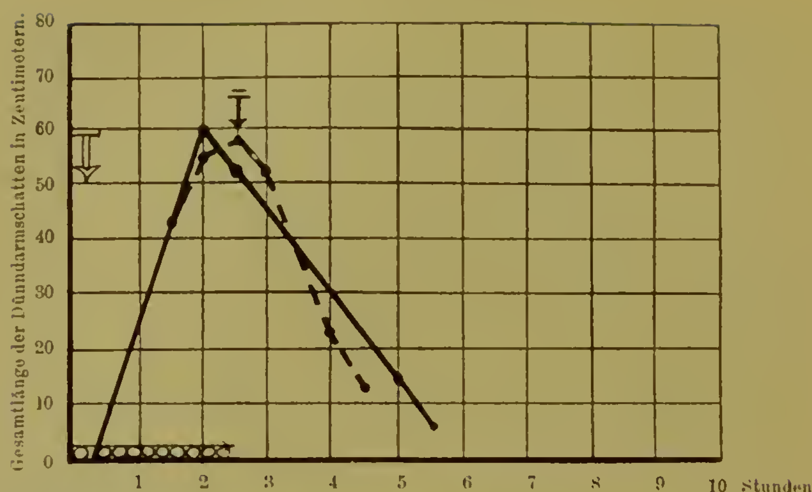


Fig. 8. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Kodein, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus vier Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung 0,003 g pro Kilogramm Codeinum phosphoricum subkutan injiziert wurde. ↓ = Zufuhr des Koloquintenextraktes. ↓ = Kodeininjektion. Bedeutung der übrigen Zeichen wie auf Fig. 3.

Schon Hesse und Neukirch hatten festgestellt, dass 0,04 g Kodein beim Koloquintendurchfall eine deutliche Hemmung der Dünndarmpassage hervorrufen kann.

Die Wirkungsweise der kleinsten wirksamen Kodeindosis beim Koloquintendurchfall ist ungefähr dieselbe wie die der kleinsten wirksamen Morphindosis: Beruhigung der Bewegungen des Dünn- und Dickdarmes. Nach den grossen Kodeindosen stehen alle Dünn- und Dickdarmbewegungen still, und das Röntgenbild lässt stundenlang keine deutlichen Veränderungen erkennen.

Eine deutliche Erregung des Zentralnervensystems lässt sich nach Injektion der wirksamen Minimaldosis nicht mehr feststellen.

Aus dem Vorhergehenden ergibt sich demnach, dass die stopfende Minimaldosis beim Koloquinthendurchfall der Katzen beträgt:

für Morphinum hydrochloricum 2 mg pro Kilogramm
„ Codeinum phosphoricum . . 1 cg „ „

Welches Resultat bekommt man nun durch Kombination der beiden Alkaloide?

(Siehe Tabelle IV auf S. 348 und 349.)

Wie man aus Tabelle IV ersieht, ist das Resultat ein sehr auffallendes. Schon durch Kombination von 1/2 mg pro Kilogramm Morphin. mur. mit der gleichen Menge Codein. phosphor. trat (in Versuch 12) eine ausgezeichnete Stopfwirkung auf den Dünndarm ein; das Tier starb, und der Sektionsbefund war typisch. Die verwendeten Dosen waren 1/4 der kleinsten wirksamen Morphindosis und 1/20 der kleinsten wirksamen Kodeindosis. Man kann aber, wie die Tabelle lehrt, bei dieser Morphindosis mit der Kodeindosis noch weiter heruntergehen und erzielt noch mit 1/200—1/400 der minimalen wirksamen Kodeinmenge in Verbindung mit 1/4 der kleinsten für sich allein wirksamen Morphindosis eine sichere Stopfwirkung. Weiter mit der Morphindosis herunterzugehen, ist nicht gelungen, wenigstens wenn man die Kodeindosis dann nicht unverhältnismässig gross nehmen will.

Nachfolgende Diagramme veranschaulichen die soeben geschilderten Befunde.

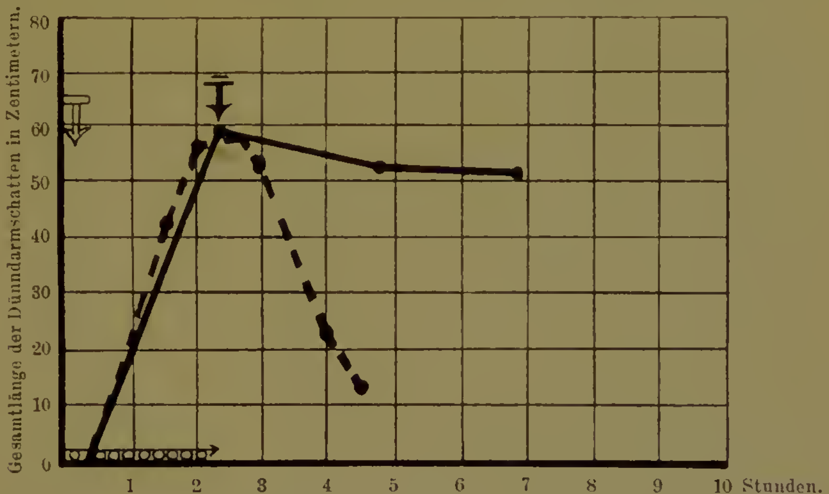


Fig. 9. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Morphin und Kodein, die ausgezogene Linie, den Durchschnitt aus fünf Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung 0,001 g pro Kilogramm Morphin. hydrochlor. (1/2 der Minimaldosis) und 0,0005—0,001 g pro Kilogramm Codein. phosphor. (1/10—1/20 der Minimaldosis) subkutan injiziert wurde. ⇓ = Zufuhr des Koloquintenextraktes. ↓ = Injektion von Morphin + Kodein. Bedeutung der übrigen Zeichen wie auf Fig. 8.

Wie man aus Fig. 9 sieht, lässt sich also mit 1/2 der minimalen Morphindosis und 1/10—1/20 der minimalen Kodeindosis ein ausgezeichneter Stopfeffekt erzielen.

Tabelle IV. **Kombinationsversuche von Morphin**

	Nummer	Dosis pro Kilogramm: Morphinum hydrochloricum	Dosis pro Kilogramm: Codeinum phosphoricum	Dünndarmstopfung (nach dem Diagramm)	Exitus	Sektion	Zentrale Wirkung (Erregung)	Zahl d. Defäkationen in 24 Stunden
		g	g					
wirkt sicher	49	0,002	0.002	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+)	1
	5	0,002	0,002	(+)	Tod	typisch	(±)	1
	6	0,002	0,002	(—)	lebend	—	(±)	2
	2	0,001	0,001	ausgezeichnet	Tod	typisch	(—)	1
	3	0,001	0,001	ausgezeichnet	Tod	typisch	(—)	1
	1	0,001	0,001	(+)	lebend	—	(—)	3
	4	0,001	0,001	(—)	Tod	typisch	(—)	1
	8	0,001	0,0005	ausgezeichnet	Tod	typisch	(—)	1
	18	0,001	0,00005	ausgezeichnet	Tod	typisch	(—)	1
	50	0,001	0,00005	(+)	Tod	typisch	(—)	1
	51	0,001	0,00005	(±)	lebend	—	(—)	2
	16	0.0005	0,001	(+)	lebend	—	(—)	3
	9	0,0005	0,001	(—)	lebend	—	( )	3
	11	0,0005	0,0007	(+)	lebend	—	(—)	3
	12	0,0005	0,0005	ausgezeichnet	Tod	typisch	(-)	1
	14	0,0005	0,0005	(+)	Tod	typisch	(—)	1
	15	0.0005	0,00025	(+)	lebend	—	(-)	2
	13	0,0005	0,00025	(−)	lebend	—	(—)	3
	17	0,0005	0,0001	(+)	lebend	—	( )	2
	22	0,0005	0,00005	(+)	Tod	typisch	(—)	1
	19	0,0005	0,000025	(+)	Tod	typisch	(—)	2
	20	0,0005	0,000025	(+)	lebend	—	(—)	2
	21	0,0005	0,000025	(±)?	lebend	—	(—)	2
wirkt nicht	23	0,0005	0,00001	(—)	lebend	—	( )	2
	24	0,0005	0,000005	(+)	Tod	typisch	( )	2
	25	0,0005	0,000005	(—)	lebend	—	(—)	2
	26	0,0005	0,000005	(—)	später Tod	nicht charakteristisch	(−)	2
	27	0,0005	0,000005	(—)	lebend	—	(—)	2
	30	0,0005	0,0000025	(—)	lebend	—	(—)	3
	31	0,0005	0,0000025	(—)	lebend	—	(—)	3
	28	0,0005	0,000001	(—)	lebend	—	(—)	2
	29	0,0005	0,000001	(—)	lebend	—	(—)	3
	10	<0,0005	<0,0005	(+)	lebend	—	(—)	3
	39	0,0004	0,0002	(±)	lebend	—	(—)	2
	7	0,0004	0,0002	(—)	Tod	typisch	(—)	1
wirkt	34	0,00025	0,003	(+)	Tod	typisch	(—)	1
	35	0.00025	0,003	(—)	Tod	typisch	(—)	1
	52	0,00025	0,003	(+)	Tod	typisch	(-)	1
	53	0,00025	0,003	(−)	lebend	—	(−)	2
wirkt nicht	38	0,00025	0,001	(±)	lebend	—	(—)	4
	33	0,00025	0.001	(—)	lebend	—	(—)	2
	36	0,00025	0,00025	(+)	lebend	—	(−)	3
	32	0.00025	0,00025	(—)	lebend	—	(—)	3
	37	0,00025	0,000025	(—)	lebend	—	(—)	2
	41	0.00025	0,000025	(+)	Tod	typisch	(—)	2
	45	0,00025	0,000025	(—)	lebend	—	(—)	2
	42	0,00025	0,0000125	(−)	später Tod	andeutend	(—)	2
	43	0,00025	0,0000125	(−)	lebend	—	(—)	3
	44	0,00025	0,0000125	(—)	lebend	—	(—)	3
	40	0,00025	0.0000125	(+)	Tod	typisch	(—)	1
	46	0,00025	0,000005	(—)	lebend	—	(−)	2
	47	0,00025	0,000005	(—)	lebend	—	(—)	1
	48	0,00025	0,000005	(—)	lebend	—	(−)	2

Bemerkung zu Tabelle IV: Die zu diesen Versuchen ver-
mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert und er-
Wasser mit der Schlundsonde. Wenn bei der Röntgenbeobachtung
und die Dünndarmfüllung maximal war, wurde subkutan Morphin.

Zeit der ersten Defäkation nach der Injektion	Zustand bei der Injektion		Beschaffenheit des ersten Kotes
	Magenentleerung	Grösse des Kolonschattens	
Stunden			
2	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Kot
$3^2/_3$	fast leer	—	zieml. grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
⟨ $2^2/_3$	leer	gross	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$4^1/_2$	fast leer	—	ein wenig diarrhöischer Kot
$2^1/_2$	fast leer	—	ein wenig diarrhöischer Kot
$3^3/_4$	grösstenteils leer	klein	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
$3^1/_4$	grösstenteils leer	—	ziemlich grosse Menge geformter Wismutkot
⟨ 2	grösstenteils leer	—	ein wenig diarrhöischer Kot
⟩ 5	grösstenteils leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
2	grösstenteils leer	klein	zieml. grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$3^1/_3$	fast leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$5^1/_4$	grösstenteils leer	—	grosse Menge weicher schleimiger Wismutkot
$^1/_4$	fast leer	—	kleine Menge schleimiger Wismutkot
$4^1/_3$	grösstenteils leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
$2^3/_4$	grösstenteils leer	—	ein wenig diarrhöischer Kot
5	grösstenteils leer	—	ein wenig schleimig-blutiger Wismutkot
$^1/_2$ ⟨ ⟩ 1	leer	gross	kleine Menge schleimiger Wismutkot
$2^1/_3$	fast leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
$3^1/_3$	grösstenteils leer	—	kleine Menge schleimiger Wismutkot
$1^1/_2$	leer	gross	kleine Menge schleimiger Wismutkot
$3^5/_6$	grösstenteils leer	—	kleine Menge schleimiger Wismutkot
$4^3/_4$	grösstenteils leer	—	ziemlich grosse Menge schleimiger Wismutkot
	grösstenteils leer	gross	kleine Menge schleimiger Wismutkot
⟨ $3^1/_2$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
⟨ $1^1/_2$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
⟨ $2^1/_2$	fast leer	klein	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$2^1/_3$	fast leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$2^1/_4$	leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
$2^1/_3$	leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
⟨ $3^2/_3$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$2^5/_6$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
⟨ $4^1/_2$	leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$4^1/_4$	grösstenteils leer	—	kleine Menge schleimiger Wismutkot
$2^1/_3$	grösstenteils leer	—	zieml. grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$1^2/_3$	etwas schlecht	—	zieml. grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
⟨ $2^3/_4$	fast leer	—	grosse Menge diarrhöischer Kot
$2^1/_2$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$2^2/_3$	grösstenteils leer	klein	zieml. grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$2^2/_3$	grösstenteils leer	klein	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$1^5/_6$	grösstenteils leer	—	kleine Menge schleimiger Wismutkot
$3^1/_3$	grösstenteils leer	klein	grosse Menge schleimiger Wismutkot
$3^1/_4$	fast leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
$^2/_3$	leer	klein	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$2^1/_6$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
2	grösstenteils leer	—	kleine Menge schleimiger Wismutkot
$2^5/_6$	grösstenteils leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
$2^1/_2$	grösstenteils leer	—	ziemlich grosse Menge schleimiger Wismutkot
$2^3/_4$	grösstenteils leer	—	kleine Menge schleimiger Wismutkot
$2^1/_2$	grösstenteils leer	—	ziemlich grosse Menge schleimiger Wismutkot
$3^1/_2$	grösstenteils leer	—	grosse Menge vorwiegend diarrh. alter Kot
$2^1/_3$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
⟨ $3^1/_6$	grösstenteils leer	klein	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
$2^1/_2$	grösstenteils leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot

wendeten Katzen blieben vorher 24 Stunden ohne Futter, wurden dann
hielten unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm
der Magen danach ganz oder grösstenteils entleert gefunden wurde
hydrochlor. und Codein. phosphor. in wechselnden Mengen injiziert.

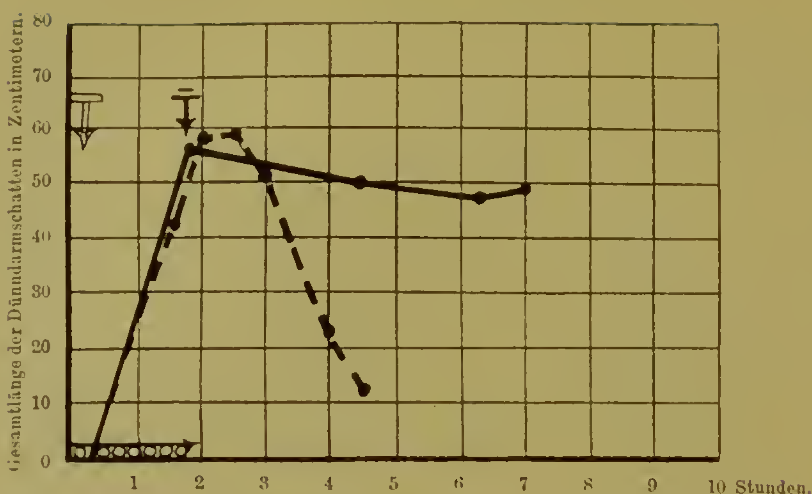


Fig. 10. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Morphin und Kodein; die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus zwei Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung 0,0005 g pro Kilogramm Morphin. hydrochlor. (1/4 der Minimaldosis) und 0,0005 g pro Kilogramm Codein. phosphor. (1/20 der Minimaldosis) subkutan injiziert wurde. Bedeutung der Zeichen wie auf Fig. 9.

In diesen Versuchen wurde also mit 1/4 der kleinsten wirksamen Morphindosis und 1/20 der kleinsten Kodeindosis ein voller Stopfeffekt erzielt. Vergleicht man mit diesem Diagramm die Fig. 4 und 7, welche die Wirkung der kleinsten stopfenden Morphin- und Kodeindosen für sich allein veranschaulichen, so ersieht man sofort, dass der auf Fig. 10 wiedergegebene Stopfeffekt sehr viel stärker ist. Es handelt sich also um eine hochgradige Zunahme der Stopfwirkung durch Kombination der beiden Alkaloide.

Fig. 11 zeigt, dass selbst mit 1/4 der kleinsten Morphindosis und 1/40—1/400 der kleinsten Kodeindosis sich noch eine deutliche Wirkung auf die Dünndarmbewegungen erzielen lässt. Wie sich aus Tabelle IV ergibt, ist 1/4 der Morphinminimaldosis und 1/400 der Kodeinminimaldosis der untere Grenzwert, bis zu welchem herab die Stopfwirkung noch deutlich bleibt.

Es ergibt sich also eine ganz unerwartet hochgradige Potenzierung der Stopfwirkung beim Koloquintendurchfall der Katzen durch die Kombination des Morphins mit seinem Methylderivat, dem Kodein. Diese Potenzierung erfolgt beim Zusammenwirken zweier Arzneimittel, welche wohl unbestritten als zur gleichen pharmakologischen

Gruppe gehörig angesehen werden müssen. Der hier beobachtete Fall gehorcht also nicht dem von Bürgi[1]) aufgestellten Gesetz, nach welchem eine Potenzierung nur bei der Kombination von Giften eintreten soll, welche zu verschiedenen pharmakologischen Gruppen gehören bzw. verschiedene Angriffspunkte haben.

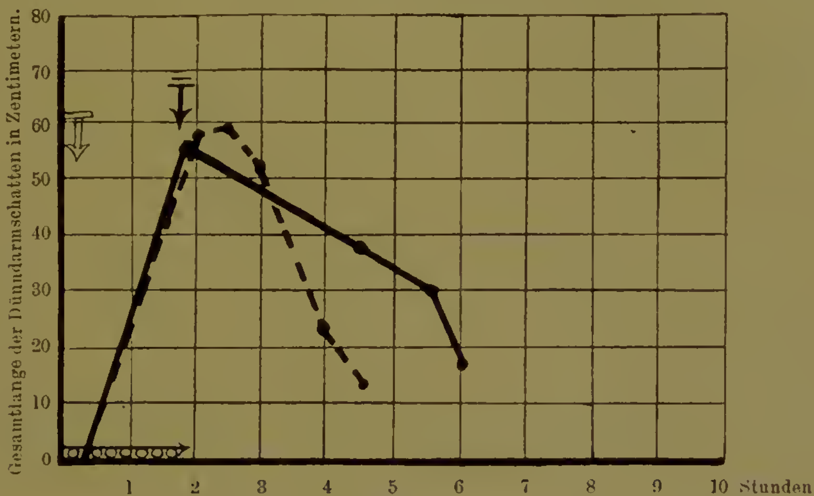


Fig. 11. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Morphin und Kodein; die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus sieben Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung 0,0005 g pro Kilogramm Morphin. hydrochlor. (1/4 der Minimaldosis) und 0,00025—0,000025 g pro Kilogramm Codein. phosphor. (1/40—1/400 der Minimaldosis) subkutan injiziert wurde. Bedeutung der Zeichen wie auf Fig. 9.

Die Frage, welche Kombination von Morphin und Kodein am wirksamsten ist, lässt sich nach meinen Versuchen dahin beantworten, dass man mit der Morphindosis nicht unter 1/4 der Minimaldosis heruntergehen darf, und dass zur Erzielung eines maximalen Effektes der Zusatz von 1/20 der minimalen Kodeindosis genügt. Geht man mit dem Kodeinzusatz herunter, so wird die Stopfwirkung nur sehr allmählich geringer, um erst bei 1/400 der minimalen Kodeindosis den unteren Grenzwert zu erreichen. Umgekehrt kann man auch die an sich unwirksame Kodeindosis (0.003 g pro Kilogramm) durch Zusatz einer kleinen Morphinmenge (0,00025 g pro Kilogramm; das ist 1/8 der wirksamen Minimaldosis) zu einer wirksamen machen.

1) E. Bürgi, Untersuchungen über die Wirkung von Arzneigemischen. Berliner klin. Wochenschr. 1911 Nr. 20. S. a. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 8 S. 523 und Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 14 S. 39.

Wenigstens trat unter vier Fällen zweimal eine deutliche Verzögerung der Dünndarmpassage und dreimal der Tod mit typischem Sektionsbefund ein. Doch ist es sicher, dass die Kombination einer grossen Kodeindosis mit einer kleinen Morphinmenge nicht so stark wirksam ist wie die Kombination von Morphin mit einer kleineren Kodeindosis. Die stärksten Wirkungen erzielt man, wenn man salzsaures Morphin und phosphorsaures Kodein zu gleichen Teilen mischt. Dann kann man, wie oben erwähnt, mit den Dosen so weit heruntergehen, dass man $^1/_4$ der minimalen Morphindosis und $^1/_{20}$ der minimalen Kodeindosis einspritzt, und man erzielt doch noch einen maximalen Effekt.

Die Wirkungsweise der Morphin-Kodein-Kombination besteht genau wie die des Morphins oder Kodeins allein in einer Ruhigstellung der Bewegungen des Dünn- und Dickdarmes. Am Dünndarm kann man direkt sehen, wie die vorher lebhaft bewegten Schlingen ganz ruhig daliegen, glatte Konturen bekommen und ihren Inhalt nicht weiterbefördern. Besondere Anzeichen für einen Krampf des Sphincter ileo-colicus liessen sich auch in diesen Versuchen nicht wahrnehmen. Die Beruhigung des Dickdarmes äussert sich vor allem in einer Verzögerung der Fortbewegung seines Inhaltes und in Verspätung und Verminderung der Defäkationen.

Während sich also bei der Kombination von Morphin und Kodein eine sehr hochgradige Potenzierung der Stopfwirkung nachweisen liess, war etwas Ähnliches in der Beeinflussung des Zentralnervensystemes nicht vorhanden. Die kleinste zentral erregende Morphindosis ist 2 mg pro Kilogramm. 1 mg erregt nicht mehr (Tab. II). Die kleinste Kodeindosis, welche eben noch eine Andeutung von Erregung machte, ist 1 cg pro Kilogramm. Kleinere Kodeinmengen sind wirkungslos auf das Zentralnervensystem. Bei den in meinen Versuchen verwendeten Kombinationen von Morphin und Kodein ging die erregende Wirkung immer genau parallel der injizierten Morphindosis. Eine Verstärkung durch das beigegebene Kodein war nicht nachzuweisen (s. Tab. IV).

Wir haben also den interessanten Fall, dass Morphin-Kodein sich in ihrer Wirkung auf das eine Organsystem sehr hochgradig verstärken, auf das andere Organsystem dagegen nicht. Dieser Befund ist natürlich für die praktische Anwendung von der grössten Bedeutung, denn man kann einen maximalen Effekt auf den Darm

erzielen, ohne eine unerwünschte Nebenwirkung auf das Zentralnervensystem zu bekommen.

In diesem Zusammenhange sei auch an den Befund von Straub erinnert, dass durch Zusatz von Narkotin die narkotische Wirkung des Morphins verstärkt, dagegen die Beeinflussung des Atemzentrums abgeschwächt wird.

5. Versuche über Kombination von Morphin und Kodein mit anderen Opiumalkaloiden.

A. Versuche mit den „Restalkaloiden".

Nachdem sich aus den bisher geschilderten Versuchen eine sehr starke Potenzierung der stopfenden Morphinwirkung durch Kodein ergeben hatte, erhob sich die Frage, ob es möglich ist, durch Beigabe von anderen Opiumalkaloiden noch eine weitere Steigerung des Effektes zu erzielen. Ich habe daher zunächst untersucht, ob die „Restalkaloide" einen derartigen Einfluss besitzen. Denn Hesse und Neukirch[1]) haben festgestellt, dass von den Einzelbestandteilen des Pantopons ausser Morphin und Kodein nur noch diesen „Restalkaloiden" eine, wenn auch schwache, stopfende Wirkung auf den Koloquintendurchfall der Katzen zukommt.

Als Restalkaloide wird das Gemenge derjenigen Opiumalkaloide bezeichnet, welche nach Ausschluss von Morphin, Kodein, Narkotin, Papaverin, Thebain und Narcein übrigbleiben. Sie sind im Pantopon in Form der Chlorhydrate in einer Menge von etwa 6 % enthalten[2]), also etwa zu einem Zehntel der im Pantopon vorhandenen Morphinmenge (63 %). Hesse und Neukirch fanden, dass Dosen von 0,1 bis 0,08 g für Katzen stark giftig sind und die Tiere unter gesteigerter Reflexerregbarkeit, Krämpfen und Dyspnöe töten. 0,04 g (ca. 0,02 g

1) A. a. O.

2) Nach Mitteilungen der Fabrik (Hoffmann-La Roche & Co. in Basel) sind im Pantopon enthalten als Chlorhydrate:

Morphin	ca.	62,7 %
Kodein	„	3,0 %
Narkotin	„	21,7 %
Papaverin	„	3,0 %
Thebain.	„	2,4 %
Narcein	„	1,2 %
Restalkaloide	„	6,0 %

pro Kilogramm), also eine der tödlichen ziemlich nahe Menge, äussern dagegen eine inkonstante Stopfwirkung beim Koloquintendurchfall, die in einer verzögerten Dünndarmpassage, vielleicht auch in einer Dickdarmwirkung sich äussert.

Die Gesamtheit meiner Versuche mit den „Restalkaloiden" ist in Tabelle V zusammengefasst.

Aus der Tabelle V ersieht man, dass Dosen von 0,01 g pro Kilogramm der Restalkaloide (Versuch 14 und 15 Gruppe VI) wohl als die untere Grenze der Wirksamkeit bezeichnet werden müssen, wenn diese allein injiziert werden. Es trat einmal deutliche, einmal unsichere Dünndarmverzögerung ein; beide Tiere blieben am Leben.

Tabelle V. **Kombinationsversuche von Morphin-Kodein**

Gruppe	Nummer	Dosis pro Kilogramm: Morphin. hydrochloricum	Dosis pro Kilogramm: Codeinum phosphoricum	Dosis pro Kilogramm: Restalkaloide	Dünndarmstopfung (nach dem Diagramm)	Exitus	Sektion	Zentrale Wirkung (Erregung)
		g	g	g				
I	2	0,00025	0,0000125	0,00025	(—)	lebend	—	(—)
	6	0,00025	0,0000125	0,00025	(—)	lebend	—	(—)
II	1	0,00025	0,0000125	0.00025	(—)	Tod	typisch	(—)
	3	0,00025	0,0000125	0,00025	(—)	lebend	—	(—)
III	9	0,00025	0,0000125	0,001	(—)	lebend	—	(—)
	11	0,00025	0,0000125	0,001	(—)	lebend	—	(—)
	4	0,00025	0,0000125	0,001	(+)	lebend	—	(—)
	7	0,00025	0,0000125	0,001	(+)	Tod	typisch	(—)
IV	12	0,00025	0,0000125	0,003	(—)	lebend	—	(—)
	5	0,00025	0,0000125	0,003-0,0033	(+)	lebend	—	(—)
V	16	0,00025	0,0000125	0,01	(—)	lebend	—	Krämpfe
	13	0,00025	0,0000125	0,01	(+)	Tod	typisch	(—)
	8	0,00025	0,0000125	0,01-0,013	(+)	lebend	—	(—)
VI	10	—	—	0,001	(—)	lebend	—	(—)
	14	—	—	0,01	(+)	lebend	—	(—)
	15	—	—	0,01	(+)	lebend	—	(—)
VII	17	0,001	—	0,001	(—)	lebend	—	(—)
	18	0,0005	—	0,001	(—)	lebend	—	(—)
VIII	19	—	0,003	0,001	(—)	Tod	typisch	(—)
	20	—	0,003	0,001	(—)	lebend	—	(—)
	21	—	0,001	0,001	(+)	lebend	—	(—)
	22	—	0,001	0,001	(—)	Tod	nicht charakter.	(—)
	23	—	0,0005	0,001	(±)	lebend	—	(—)
	24	—	0,0005	0,001	(—)	lebend	—	(—)

Bemerkung zu Tabelle V: Die zu diesen Versuchen vermit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert und erhielten der Schlundsonde. Wenn bei der Röntgenbeobachtung der Magen Dünndarm maximal gefüllt war, wurde subkutan Morphin. hydrochlor.,

Als minimal wirksame Dosis der Morphin-Kodein-Kombination wurde im vorigen Abschnitt 0,0005 g pro Kilogramm Morphin. hydrochlor. und 0,000025 g pro Kilogramm Codein. phosphor. ermittelt. Es wurde nun versucht, ob es möglich sei, durch Zugabe von wechselnden Mengen der Restalkaloide zu der **halben** Menge Morphin-Kodein (0,00025 g Morph. mur. und 0.0000125 Codein. phosph. pro Kilogramm) noch eine deutliche und konstante Stopfwirkung zu erzielen. Diese halbe Morphin-Kodeinmenge hat für sich allein, wie sich aus Tabelle IV ergibt, nur noch einen sehr unsicheren Effekt. Eine etwaige Verstärkung durch Beigabe anderer Substanzen musste sich daher sehr deutlich wahrnehmen lassen.

mit „Restalkaloiden“ beim Koloquintendurchfall.

Zahl der Defäkationen (in 24 Stunden)	Zeit der ersten Defäkation nach der Injektion	Zustand bei der Injektion		Beschaffenheit des ersten Kotes
		Magen-entleerung	Grösse des Kolon-schattens	
	Stunden			
2	$<3\frac{1}{2}$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
2	$<2\frac{1}{4}$	leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
1	$1\frac{3}{4}$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
2	$>3\frac{5}{6}$	leer	klein	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
3	$1\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer W smutkot
3	2	grösstenteils leer	—	grosse Menge schleimiger Wismntkot
3	$2\frac{2}{3}$	fast leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismuskot
1	$<2\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	klein	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
4	$\frac{1}{3}$	fast leer	—	kleine Menge schleimiger Wismutkot
1	>5	grösstenteils leer	—	zieml. grosse Menge diarrh. Wismutkot
3	$\frac{1}{2}$	fast leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
1	$<1\frac{2}{3}$	fast leer	—	ein wenig diarrhöisch-blutiger Wismutkot
2	$\frac{1}{2}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
4	$\frac{2}{3}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
3	$1\frac{3}{4}$	fast leer	—	zieml. grosse Menge schleimig. Wismutkot
2	$1\frac{3}{4}$	leer	klein	zieml. grosse Menge schleimig. Wismutkot
2	$2\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
3	$1\frac{1}{2}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge schleimiger Wismutkot
3	$2\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	—	zieml. grosse Menge diarrh. Wismutkot
3	$1\frac{1}{6}$	grösstenteils leer	klein	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
3	$2\frac{3}{4}$	etwas schlecht	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
2	$1\frac{5}{6}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
3	$3\frac{1}{3}$	etwas schlecht	—	zieml. grosse Menge schleimig. Wismutkot
3	3	grösstenteils leer	—	zieml. grosse Menge diarrh. Wismutkot

wendeten Katzen blieben vorher 24 Stunden ohne Futter, wurden dann unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit danach ganz oder grösstenteils entleert gefunden wurde und der Codein. phosphor. und „Restalkaloide“ in wechselnden Mengen injiziert.

Wie man aus Tabelle V Gruppe 1—4 ersieht, wird die Morphin-Kodeinwirkung durch Beigabe der Restalkaloide in Dosen bis zu 3 mg pro Kilogramm nicht in irgendwie erheblicher Weise verstärkt. Kleine Dosen, in dem im Pantopon vorhandenen Verhältnis (0,000025 g pro Kilogramm) beigemengt (Gruppe 1), sind ganz wirkungslos, ebenso die zehnfache Dosis (Gruppe 2). Mengen von 1—3 mg pro Kilogramm Restalkaloide rufen ebenfalls keine konstante Stopfwirkung hervor (Gruppe 3 und 4); nur in der Hälfte der Fälle war eine Dünndarmwirkung vorhanden, und nur einmal erfolgte der Tod. Beigabe der genannten Morphin-Kodeindose zur minimal wirksamen Menge der Restalkaloide rief auch keine wesentliche Verstärkung der Wirkung hervor (Gruppe 5).

Es gelingt also nicht, durch Beigabe der Restalkaloide eine etwas unterschwellige Dosis von Morphin-Kodein zu einer sicher wirksamen zu machen.

Auch durch die Beigabe von 1 mg pro Kilogramm „Restalkaloide" zu $^1/_4$—$^1/_2$ der minimalen Morphindosis (Gruppe 7) und zu $^1/_{20}$—$^1/_3$ der minimalen Kodeindosis (Gruppe 8) liess sich keine sichere Verstärkung der Wirkung nachweisen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass, wenn ein Einfluss der Restalkaloide im Opium auf die Stopfwirkung vorhanden ist, derselbe jedenfalls nur minimal sein kann, und dass sich durch Beigabe von Restalkaloiden zur Kombination Morphin-Kodein keine praktisch brauchbare Verstärkung der Stopfwirkung beim Koloquintendurchfall der Katzen nachweisen liess.

B. Versuche mit Papaverin.

Nach den Versuchen von Neukirch und Hesse[1]) haben Narkotin, Papaverin, Thebain und Narcein keinen stopfenden Einfluss auf den Koloquintendurchfall der Katzen. Von diesen Alkaloiden habe ich nur noch das Papaverin untersucht, weil Pal und seine Schüler[2]) ihm eine wichtige Rolle bei der Stopfwirkung des Opiums zuschreiben.

1) A. a. O.

2) J. Pal, Über eine typische Wirkung der Körper der Morphingruppe. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16 S. 68. 1902. — E. Popper, Über einen Unterschied in der Wirkung des Morphins und des Opiums auf den Darm. Deutsche med. Wochenschr. 1912 Nr. 7. — E. Popper und C. Frankl, Über die Wirkung der wichtigsten Opiumalkaloide auf den überlebenden Darm. Deutsche med. Wochenschr. 1912 Nr. 28. — E. Popper, Über die Empfindlichkeit des überlebenden Darmes auf die Einwirkung der Opiumalkaloide und des Pantopons. Pflüger's Arch Bd. 153 S. 574. 1913.

Tabelle VI. **Kombinationsversuche von Morphin-Kodein mit Papaverin beim Koloquintendurchfall.**

Nummer	Dosis pro Kilogramm: Morphin. hydrochl.	Dosis pro Kilogramm: Codein. phosphoric.	Dosis pro Kilogramm: Papaverin. hydrochlor.	Dünndarmstopfung (nach d. Diagramm)	Exitus	Sektion	Zentrale narkot. Wirkung	Zahl der Defäkationen (in 24 Stdn.)	Zeit d. ersten Defäkation n. der Injektion	Zustand bei der Injektion: Magenentleerung	Zustand bei der Injektion: Grösse des Kolonschattens	Beschaffenheit des ersten Kotes
9	0,00025	0,0000125	0,0000125	(—)	lebend	—	(—)	5	$\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
10	0,00025	0,0000125	0,0000125	(—)	lebend	—	(—)	4	$1\frac{1}{2}$	grösstenteils leer	—	ziemlich grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
7	0,00025	0,0000125	0,0000125	(±)	lebend	—	(—)	4	$< 2\frac{1}{2}$	fast leer	klein	ziemlich grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
1	0,00025	0,0000125	0,00025	(—)	später Tod	typisch	(—)	2	$< 2\frac{1}{4}$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
4	0,00025	0,0000125	0,001	(—)	Tod	andeutend	(—)	2	$1\frac{2}{3}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
5	0,00025	0,0000125	0,001	(±)	lebend	—	(—)	3	$2\frac{1}{4}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
6	0,00025	0,0000125	0,001	(±)	lebend	—	(—)	3	2	grösstenteils leer	—	ziemlich grosse Menge schleimiger Wismutkot
2	—	—	0,015	(—)	lebend	—	beruhigt [1])	2	$< 1\frac{3}{4}$	leer	gross	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
3	—	—	0,025	(—)	lebend	—	betäubt [1])	2	< 2	grösstenteils leer	klein	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
8	0,001	—	0,001	(—)	lebend	—	(—)	3	$3\frac{1}{4}$	leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot

Bemerkung zu Tabelle VI: Die zu diesen Versuchen verwendeten Katzen blieben vorher 24 Stunden ohne Futter, wurden dann mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert und erhielten unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde. Wenn bei der Röntgenbeobachtung der Magen danach ganz oder grösstenteils entleert gefunden wurde und die Dünndarmfüllung maximal war, wurde subkutan Morphin. hydrochlor., Codein. phosphor. und Papaverinum hydrochlor. in wechselnden Mengen injiziert.

1) Keine Pupillenerweiterung.

Aus Tabelle VI ergibt sich, dass Papaverin allein selbst in grossen, stark narkotisch wirkenden Dosen den Koloquintendurchfall der Katzen nicht stopft (Versuche 2 und 3). Zugabe von Papaverin zu gleichen Teilen zu der grössten unwirksamen Morphindosis (Versuch 8) vermag ebenfalls keine Stopfwirkung hervorzurufen. Versetzt man eine eben noch unwirksame Morphin-Kodein-Kombination mit Papaverin in Mengen, wie sie dem Verhältnis der Alkaloide im Pantopon entsprechen (Versuch 7, 9 und 10), so bleibt ebenfalls jede Wirkung aus, und auch steigende Papaverindosen bis zum Vierfachen der verwendeten Morphinmenge (Versuche 4, 5 und 6) vermögen keinen sicheren Effekt hervorzurufen.

Die Versuche zeigen, dass die Stopfwirkung des Morphins und der Kombination Morphin-Kodein durch die Beigabe von Papaverin gar nicht gesteigert wird, und dass beim Koloquintendurchfall der Katzen sich jedenfalls eine Beteiligung des Papaverins an der Stopfwirkung nicht nachweisen lässt.

Nimmt man die bisher geschilderten Versuchsergebnisse mit den von Hesse und Neukirch erhaltenen Resultaten zusammen, so ergibt sich, dass von den Opiumalkaloiden sich nur Morphin und Kodein in quantitativ in Betracht kommendem Maasse an der Stopfwirkung auf den experimentellen Koloquintendurchfall der Katzen beteiligen, und dass durch das Zusammenwirken der beiden Alkaloide es zu einer hochgradigen Potenzierung der Wirkung kommt.

6. Die stopfende Wirkung des Pantopons, verglichen mit der des Morphins und der Kombination von Morphin und Kodein.

Hesse und Neukich waren bei ihrem Versuche, die stopfenden Bestandteile des Opiums zu ermitteln, vom Pantopon ausgegangen, dem Gemenge der Chloride der Opiumalkaloide. Im Anschluss an ihre Feststellung, dass ausser dem Morphin auch noch Kodein eine deutliche Stopfwirkung gegenüber dem Koloquintendurchfall der Katzen besitzt, konnte ich in den oben mitgeteilten Experimenten zeigen, dass der Kombination von Morphin und Kodein eine hochgradig verstärkte Wirkung zukommt. Daraus ergab sich die Frage, in welchem quantitativen Verhältnis nun die Stopfwirkung von Morphin allein und von Morphin-Kodein-Kombinationen zu der des Pantopons stehen.

Tabelle VII. Pantoponversuche beim Koloquintendurchfall.

	Nummer	Dosis pro Kilogramm	Dünndarmstopfung (nach dem Diagramm)	Exitus	Sektion	Zentrale Wirkung (Erregung)	Zahl der Defäkationen in 24 Stunden	Zeit der ersten Defäkation nach der Injektion	Zustand bei der Injektion: Magenentleerung	Zustand bei der Injektion: Grösse des Kolonschattens	Beschaffenheit des ersten Kotes
		g						Stunden			
wirksame Dosis	4	0,01	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+)	1	$2\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	klein	kleine Menge diarrhöischer Kot
	3	0,01	ausgezeichnet	lebend	—	(+)	2	$4\frac{2}{3}$	leer	klein	kleine Menge diarrhöischer Kot
	8	0,004	ausgezeichnet	später Tod	typisch	(+)	2	1	fast leer	klein	kleine Menge diarrhöisch. Wismutkot
	6	0,004	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+)	1	3	fast leer	—	kleine Menge vorwiegend diarrh. Kot
	16	0,004	(+)	Tod	typisch	(+)	1	$3\frac{1}{6}$	grösstenteils leer	—	ein wenig diarrhöischer Wismutkot
	15	0,004	(+)	lebend	—	(+)	3	$2\frac{1}{4}$	fast leer	gross	kleine Menge diarrhöischer Kot
unsicher wirksame Dosis	5	0,002	(+)	Tod	typisch	(—)	1	$2\frac{1}{2}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge schleimiger Wismutkot
	7	0,002	(—)	Tod	typisch	(+)	2	1	grösstenteils leer	—	ziemlich grosse Menge schleimiger Wismutkot
	1	0,002	(—)	lebend	—	(—)	4	$\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	klein	ein wenig schleimiger Wismutkot
unwirksame Dosis	2	0,001	(±)	lebend	—	(—)	3	$\langle 2\frac{1}{3}$	fast leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
	17	0,001	(—)	lebend	—	(—)	4	$1\frac{2}{3}$	grösstenteils leer	klein	kleine Menge geformter Wismutkot
	9	0,001	(—)	lebend	—	(±)	2	$\frac{1}{2}$	fast leer	—	kleine Menge alter geformter Kot
	11	0,0005	(+)	lebend	—	(—)	2	$\frac{1}{6}$	leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
	12	0,0005	(—)	lebend	—	(—)	3	$\frac{1}{2}$	grösstenteils leer	klein	ziemlich grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
	13	0,0005	(—)	lebend	—	(—)	4	$\langle 2\frac{1}{2}$	grösstenteils leer	—	ziemlich grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
	14	0,0005	(—)	lebend	—	(—)	3	$\frac{1}{6}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
	10	0,0005	(—)	lebend	—	(—)	1	$4\frac{1}{4}$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot

Bemerkung zu Tabelle VII: Die zu diesen Versuchen verwendeten Katzen blieben vorher 24 Stunden ohne Futter, wurden dann mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert und erhielten unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde. Wenn bei der Röntgenbeobachtung der Magen danach ganz oder grösstenteils entleert gefunden wurde und die Dünndarmfüllung maximal war, wurde subkutan Pantopon in wechselnden Dosen injiziert.

Hierfür war es nötig, zunächst einmal die kleinste wirksame und die grösste unwirksame Dosis des Pantopons beim Koloquintendurchfall zu bestimmen. Das Ergebnis ersieht man aus Tabelle VII auf S. 359.

Aus der Tabelle VII ergibt sich, dass 4 mg pro Kilogramm Pantopon als sicher wirksame Dosis bezeichnet werden muss, welche die Dünndarmpassage stets deutlich, manchmal ausgezeichnet verlangsamt und in der Mehrzahl der Fälle den Tod der mit Koloquinten vorbehandelten Tiere herbeiführt, wobei das typische Sektionsbild gefunden wird (Fig. 12).

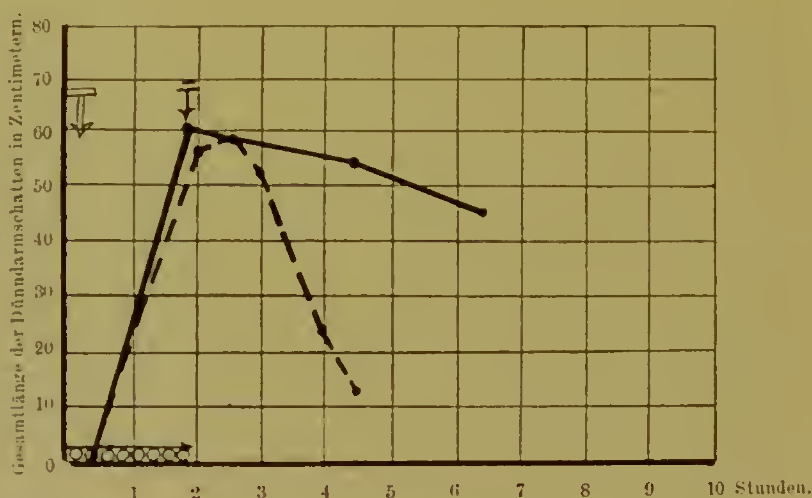


Fig. 12. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Pantopon, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus vier Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung 0,004 g pro Kilogramm Pantopon (darin etwas über 2 mg Morphin. hydrochlor.) subkutan injiziert wurde. ⇓ = Zufuhr des Koloquintenextraktes. ⊤ = Injektion von Pantopon. Bedeutung der übrigen Zeichen wie auf Fig. 3.

2 mg pro Kilogramm Pantopon ist eine unsicher wirkende Dosis, die unter drei Versuchen nur einmal eine Verzögerung der Dünndarmpassage herbeiführte und nur zweimal die Tiere mit typischem Sektionsbefund tötete. Auf dem Diagramm (Fig. 13) ist daher auch nur eine sehr geringe Wirkung zu erkennen.

1 mg pro Kilogramm Pantopon ist als sicher unwirksame Dosis zu bezeichnen (Fig. 14).

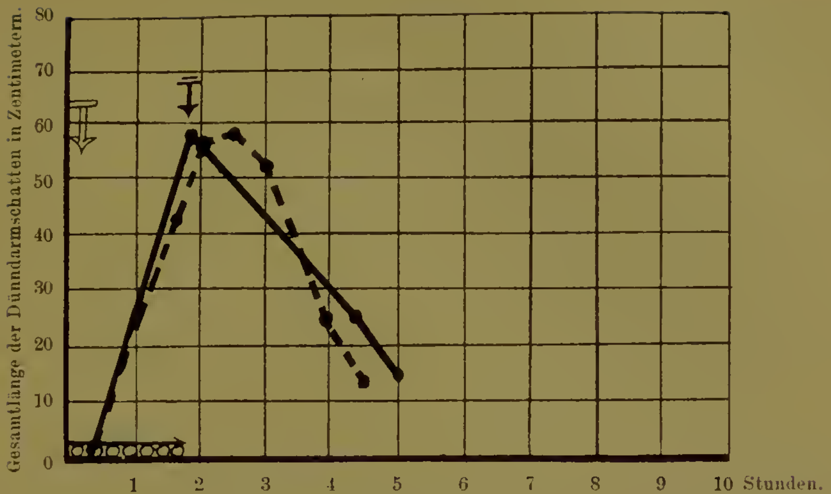


Fig. 13. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Pantopon, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus drei Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung 0,002 g pro Kilogramm Pantopon (darin etwas über 1 mg Morphin. hydrochlor.) subkutan injiziert wurde. Bedeutung der Zeichen wie auf Fig. 12.

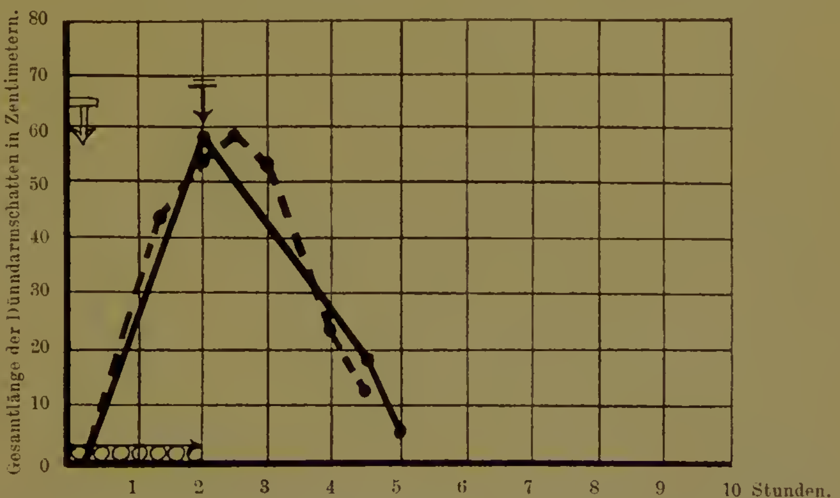


Fig. 14 Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Pantopon, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus drei Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung 0,001 g pro Kilogramm Pantopon (darin etwas über $^1/_2$ mg Morphin. hydrochlor.) subkutan injiziert wurde. Bedeutung der Zeichen wie auf Fig. 12.

Diese Feststellungen ermöglichen es uns zunächst, die stopfende Wirkung des Pantopons mit der des Morphins zu vergleichen. Nach

den Angaben der Fabrik enthält das Pantopon etwa 62—63 % salzsaures Morphin (vgl. Hesse-Neukirch). Also besteht jedenfalls etwas mehr als die Hälfte des Pantopons aus Morphin. Vergleicht man nun Fig. 12 (Wirkung von 4 mg pro Kilogramm Pantopon) mit Fig. 4 auf S. 342 (Wirkung der darin enthaltenen Morphinmenge: zirka 2 mg pro Kilogramm), so ergibt sich, dass Pantopon stärker wirkt, als der darin enthaltenen Morphinmenge entspricht. — Die Dosis von 2 mg pro Kilogramm Pantopon (Fig. 13) ist „unsicher wirksam", die darin enthaltene Morphinmenge (Fig. 5 auf S. 343) ist „sicher unwirksam".

Es ergibt sich also, dass Pantopon etwas stärker stopfend wirkt, als der in ihm enthaltenen Morphinmenge entspricht. Auffallend ist aber, dass der Unterschied kein sehr grosser ist.

Vergleicht man nun aber die Wirksamkeit des Pantopons mit der eines entsprechenden Gemisches von Morphin und Kodein, so ergibt sich, dass diese letztere Kombination deutlich stärker wirkt als das Pantopon.

Im Pantopon ist nach Angabe der Fabrik Morphin und Kodein im Verhältnis 20 : 1 enthalten (vgl. Hesse-Neukirch). 0,002 g pro Kilogramm Pantopon ist eine nur unsicher wirkende Dosis (Fig. 13). Darin befinden sich etwas mehr als 1 mg salzsaures Morphin und etwa 1/20 mg Kodein. Eine Kombination dieser beiden Alkaloide in der genannten Menge (1 mg M. und 1/20 mg K. pro Kilogramm) hat eine deutliche Stopfwirkung. Unter drei Versuchen wurde die Dünndarmpassage stets, darunter einmal ausgezeichnet, verlangsamt; der Tod mit typischem Sektionsbefund erfolgte zweimal (das überlebende Tier war besonders gross; vgl. die Bemerkung S. 338). Fig. 15 gibt einen Vergleich der Wirkung von 2 mg pro Kilogramm Pantopon (punktierte Linie) und von der dieser Pantopondosis entsprechenden Morphin-Kodeinmenge (ausgezogene Linie). Der Unterschied ist ein beträchtlicher.

0,001 g pro Kilogramm Pantopon ist sicher unwirksam. Die darin enthaltenen Morphin-Kodeinmengen allein kombiniert ergeben dagegen noch einen deutlichen Effekt (Fig. 16).

Aus diesen Befunden ergibt sich, dass die Kombination von Morphin und Kodein in dem Mengenverhältnis, in welchem diese beiden Alkaloide im Pantopon vorkommen, deutlich stärker stopfend auf den Koloquintendurchfall der Katzen wirkt als die entsprechende

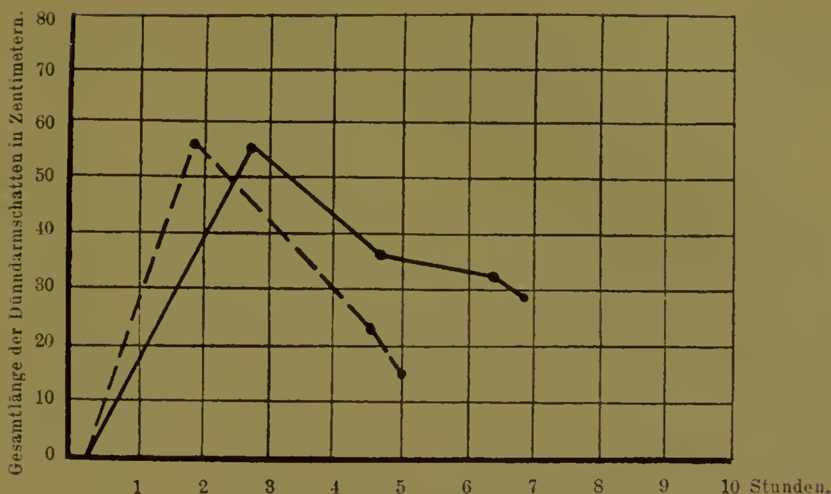


Fig. 15. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus drei Versuchen, in denen die Tiere nach Entleerung des Magens 2 mg pro Kilogramm Pantopon subkutan erhielten, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus drei Versuchen, in denen sie statt dessen die darin enthaltenen Mengen pro Kilogramm von Morphin. hydrochlor. (1 mg) und Codein. phosphor. ($^1/_{20}$ mg) erhielten. Die Morphin-Kodein-Kombination wirkt stärker als die entsprechende Menge Pantopon.

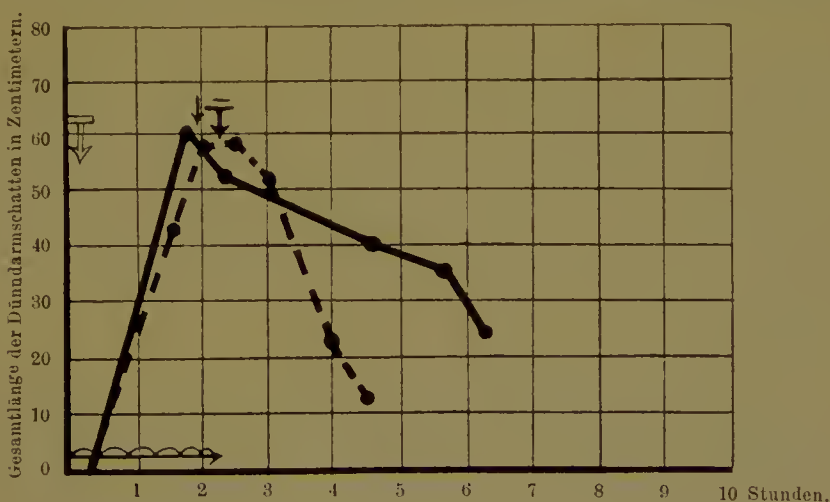


Fig. 16. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Morphin und Kodein, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus drei Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung $^1/_2$ mg pro Kilogramm Morphin. hydrochlor. und $^1/_{40}$ mg pro Kilogramm Codein. phosphor. subkutan injiziert wurde. Bedeutung der Zeichen wie auf Fig. 12.

Pantopondosis. Die Erklärung dafür kann meines Erachtens nur darin gesucht werden, dass das Pantopon (und damit auch das Opium)

Alkaloide enthält, welche der stopfenden Wirkung von Morphin und Kodein entgegenwirken und dieselbe hemmen. Um welche Alkaloide es sich hier handelt, habe ich noch nicht ermittelt.

Das im Opium und Pantopon vorhandene Mischungsverhältnis von Morphin und Kodein ist nun noch nicht das günstigste für die Stopfwirkung. Setzt man zu einer bestimmten Menge Morphin nicht $^1/_{20}$, sondern eine ebenso grosse Menge Kodein, so wird der Effekt noch wesentlich stärker. Die in der sicher unwirksamen Pantopondosis (1 mg pro Kilogramm) enthaltene Morphinmenge (etwas über $^1/_2$ mg) wirkt in Verbindung mit $^1/_2$ mg Kodein hochgradig stopfend und tötet unter typischem Sektionsbefund (s. Fig. 10 auf S. 350). — Die in der unsicher wirksamen Pantopondosis (2 mg pro Kilogramm) enthaltene Morphinmenge (etwas über 1 mg) entfaltet in Verbindung mit $^1/_2$—1 mg Kodein eine maximale Wirkung.

Demnach ergibt sich, dass Pantopon etwas stärker stopfend wirkt, als der in ihm enthaltenen Morphinmenge entspricht, dagegen deutlich schwächer als die Kombination der in ihm enthaltenen Mengen von Morphin und Kodein. Demnach müssen im Pantopon Alkaloide vorhanden sein, welche die Stopfwirkung von Morphin-Kodein hemmen. Das im Pantopon vorhandene Verhältnis von Morphin und Kodein ist nicht das für eine Stopfwirkung günstigste; vielmehr lassen sich durch eine Erhöhung der Kodeinmenge bei gleichbleibender Morphindosis sehr viel stärkere Effekte erzielen.

7. Die stopfende Wirkung der Opiumtinktur, verglichen mit der des Morphins, der Kombination Morphin-Kodein und des Pantopons.

Nach den in dem vorigen Abschnitt mitgeteilten Ergebnissen erschien es notwendig, die stopfende Wirkung der Kombination Morphin-Kodein nicht nur mit der des Pantopons, sondern auch mit der der Opiumtinktur selber zu vergleichen. Wird doch letztere fast ausschliesslich als das eigentlich stopfende Opiumpräparat gebraucht, während Pantopon zu diesem Zwecke nur selten Verwendung findet.

Tabelle VIII. **Opiumversuche beim Koloquintendurchfall.**

Gruppe	Nummer	Dosis pro Kilogramm	Dünndarmstopfung (nach dem Diagramm)	Exitus	Sektion	Zentrale Wirkung (Erregung)	Zahl der Defäkationen (in 24 Stunden)	Zeit der ersten Defäkation nach der Injektion	Zustand bei der Injektion: Magenentleerung	Zustand bei der Injektion: Grösse des Kolonschattens	Beschaffenheit des ersten Kotes
		ccm						Stunden			
Wirksame Dosis	1	0,2	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+)	1	$2\frac{1}{6}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrh. Wismutkot
	2	0,2	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+)	1	$1\frac{1}{6}$	grösstenteils leer	klein	kleine Menge diarrh. Wismutkot
	3	0,1	ausgezeichnet	Tod	typisch	(—)	1	$1\frac{3}{4}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrh. Wismutkot
	4	0,1	(+)	Tod	typisch	(—)	3	2	grösstenteils leer	klein	kleine Menge diarrh. Wismutkot
	5	0,1	(+)	lebend	—	(+)	2	$2\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrh. Wismutkot
	6	0,1	(—)	lebend	—	(—)	3	$\frac{1}{4}$	grösstenteils leer	gross	kleine Menge weicher Wismutkot
unsicher wirksame Dosis	7	0,05	ausgezeichnet	Tod	typisch	(+)	1	$3\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöisch-blutiger Wismutkot
	8	0,05	(+)	lebend	—	(—)	3	$3\frac{3}{4}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge diarrhöisch-blutiger Wismutkot
	9	0,05	(—)	Tod	typisch	(—)	1	$1\frac{3}{4}$	grösstenteils leer	klein	grosse Menge diarrh. Wismutkot
	10	0,05	(—)	lebend	—	(—)	2	$\langle 2\frac{1}{3}$	leer	klein	grosse Menge diarrh. Wismutkot
unwirksame Dosis	11	0,025	(—)	lebend	—	(—)	4	$\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge weicher, schleimiger Wismutkot
	12	0,025	(—)	lebend	—	(—)	3	1	fast leer	klein	ziemlich grosse Menge schleimiger Wismutkot
	13	0,025	(—)	lebend	—	(±)	3	$\langle 1\frac{2}{3}$	grösstenteils leer	klein	ziemlich grosse Menge schleimiger Wismutkot
	14	0,025	(—)	lebend	—	(—)	2	$\rangle 3\frac{3}{4}$	grösstenteils leer	klein	grosse Menge diarrh. Wismutkot

Bemerkung zu Tabelle VIII: Die zu diesen Versuchen verwendeten Katzen blieben vorher 24 Stunden ohne Futter, wurden dann mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert und erhielten unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde. Wenn bei der Röntgenbeobachtung der Magen danach ganz oder grösstenteils entleert gefunden wurde und die Dünndarmfüllung maximal war. wurde subkutan Opiumtinktur in wechselnden Dosen injiziert.

Die für diesen Vergleich notwendige Bestimmung der kleinsten wirksamen und der grössten unwirksamen Dose ergab Resultate, die in Tabelle VIII (S. 365) zusammengestellt sind.

Aus Tabelle VIII ergibt sich, dass 0,1 ccm pro Kilogramm als kleinste sicher wirksame Dosis anzusehen ist. Unter vier Fällen wurde dreimal deutliche Dünndarmstopfung beobachtet, darunter einmal eine ausgezeichnete. Zweimal trat der Tod mit typischem Sektionsbefund ein. Fig. 17 gibt ein Diagramm dieser Versuche.

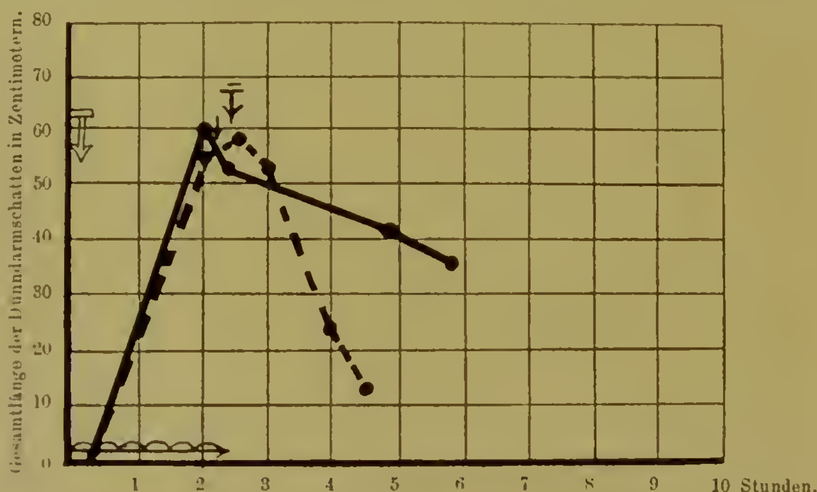


Fig. 17. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Opiumtinktur, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus vier Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung 0,1 ccm pro Kilogramm Opiumtinktur (mit 0,001 g Morphin) subkutan injiziert wurde. ↓ = Zufuhr des Koloquintenextraktes. ⊤ = Injektion von Opiumtinktur. Bedeutung der übrigen Zeichen wie auf Fig. 3.

0,05 ccm pro Kilogramm Opiumtinktur ist als unsicher wirksame Dosis zu betrachten (Diagramm Fig. 18). Unter vier Fällen zweimal Dünndarmstopfung, darunter einmal ausgezeichnet, und zwei Todesfälle mit typischem Sektionsbefund. 0,025 ccm pro Kilogramm erwies sich in allen vier Versuchen als sicher unwirksame Dosis.

Der Vergleich der stopfenden Wirkung der Opiumtinktur mit der der bisher untersuchten Präparate ergibt folgendes:

Opiumtinktur wirkt stärker stopfend als Morphin. Die kleinste stopfende Morphindosis ist 2 mg pro Kilogramm. Diese Morphinmenge ist in 0,2 ccm Opiumtinktur enthalten. Eine derartige Opiumdosis ist aber nach Tabelle VIII bereits maximal wirksam.

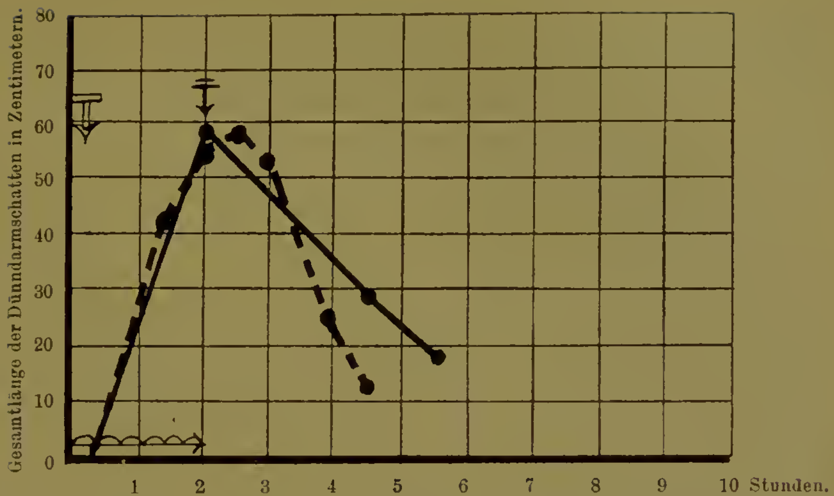


Fig. 18. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Opiumtinktur, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus vier Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung 0,05 ccm pro Kilogramm Opiumtinktur (mit 0,0005 g Morphin) subkutan injiziert wurde. Bedeutung der Zeichen wie auf Fig. 17.

0,1 ccm Opiumtinktur ist noch sicher wirksam, 0,05 ccm wirkt noch unsicher. Die in der sicher wirksamen Opiumdosis (0,1 ccm pro Kilogramm) enthaltene Morphinmenge ist für sich allein sicher unwirksam.

Opiumtinktur wirkt auch noch etwas stärker stopfend als Pantopon. Denn die der sicher unwirksamen Pantopondosis (1 mg pro Kilogramm) ihrem Morphingehalt nach entsprechende Menge Opiumtinktur (0,05 ccm) ist noch, wenn auch unsicher, wirksam. Und 2 mg pro Kilogramm Pantopon wirken deutlich schwächer als die entsprechende Menge Opiumtinktur (vgl. Fig. 13 auf S. 361 mit Fig. 17).

In Wirklichkeit dürfte der Unterschied zwischen der stopfenden Wirkung des Pantopons und der Opiumtinktur noch grösser sein, als obigen Angaben entspricht, denn das Pantopon enthält nicht 50 %, sondern etwas über 60 % Morphin. hydrochlor.

Dagegen wirkt Opiumtinktur deutlich schwächer als die Kombination von Morphin und Kodein in den im Pantopon enthaltenen Mengen. Denn 0,05 ccm pro Kilogramm Opiumtinktur ist nur unsicher wirksam; kombiniert man aber die darin enthaltenen Mengen von 0,0005 g Morphin. (hydro-

chlor.) mit 0,000025 g Codein. (phosphor.), so erhält man eine sichere Stopfwirkung. Auch hieraus ergibt sich, wie aus den im vorigen Abschnitt geschilderten Versuchen, dass im Opium Stoffe (wahrscheinlich Alkaloide) enthalten sein müssen, welche die Stopfwirkung von Morphin-Kodein hemmen.

Eine noch viel stärkere Wirkung erhält man mit der Kombination von Morphin-Kodein, wenn man bei gleichbleibender Morphindosis die Kodeinmenge steigert. Kombiniert man die in der unsicher wirksamen Menge Opiumtinktur (0,05 ccm) enthaltene Morphindosis (0,0005 g) mit der gleichen Dosis Kodein, so erhält man einen maximalen Effekt (s. Fig. 10 auf S. 350). Auch diese Versuche führen also, wie die des vorigen Abschnittes, zu dem Schlusse, dass Morphin und Kodein im Opium nicht in dem für die Stopfung des Koloquintendurchfalles günstigsten Mischungsverhältnis enthalten sind.

Die soeben geschilderten Unterschiede in der Wirkungsstärke erkennt man deutlich aus Fig. 19.

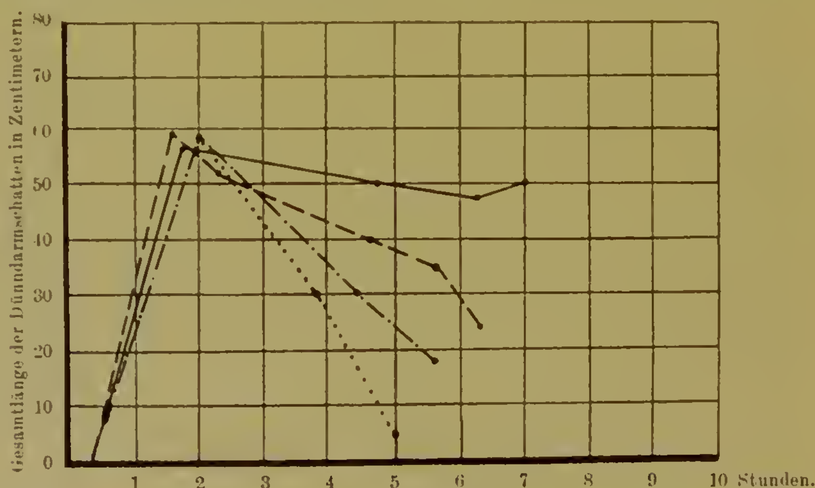


Fig. 19. (Erklärung siehe im Text.) ······· 0,001 g pro Kilogramm Pantopon. -·-·-·- 0,05 g pro Kilogramm Opiumtinktur. ---- 0,0005 g Morphin. hydrochlor. + 0,000025 g pro Kilogramm Codein. phosphor. ——— 0,0005 g Morphin. hydrochlor. + 0,0005 g pro Kilogramm Codein. phosphor.

Auf Fig. 19 sind die Kurven von Fig. 10, 14, 16 und 18 zusammen vereinigt. Es handelt sich um die Wirkung der verschiedenen Präparate in solchen Dosen, welche alle die gleiche Menge Morphin (0,0005 g) enthalten. Diese Morphinmenge ist für sich allein ganz unwirksam, und noch die doppelte Dosis ist sicher unwirksam (s. o. S. 343, Fig. 5). Die ········ Linie gibt die Wirkung von 1 mg

Pantopon, die ·········· Linie die Wirkung von 0,05 ccm Opiumtinktur, die ------- Linie die Wirkung der Kombination Morphin-Kodein in dem im Pantopon vorhandenen Mengenverhältnis, die ——— Linie die Wirkung der Kombination von Morphin-Kodein zu gleichen Teilen. Man sieht, dass die Kombination Morphin-Kodein zu gleichen Teilen maximal wirkt, während eine dieselbe Morphinmenge enthaltende Pantopondosis unwirksam ist. Man sieht ferner, dass Opium etwas stärker wirkt als Pantopon, aber schwächer als die in ihm enthaltenen Morphin- und Kodeinmengen für sich allein.

Als wichtigstes Resultat dieses Abschnittes ergibt sich, dass die in meinen früheren Versuchen als besonders wirksam befundene Kombination gleicher Teile von Morphin und Kodein eine stärkere Stopfung auf den Koloquintendurchfall der Katzen entfaltet als Opiumtinktur.

8. Warum wirkt Opium stärker stopfend als Pantopon?

In den vorhergehenden Abschnitten ist gezeigt worden, dass nach Versuchen mit dem Koloquintendurchfall der Katzen die stopfende Wirkung von Pantopon und Opium im wesentlichen zustande kommt durch die Kombination der in ihnen enthaltenen Alkaloide Morphin und Kodein. dass aber deren Wirkung gestört wird durch die Anwesenheit von Substanzen, vermutlich Alkaloiden, welche den Effekt von Morphin-Kodein teilweise hemmen. Ausserdem ergab sich, dass Opiumtinktur deutlich stärker stopft als die entsprechende Menge von Pantopon. Der gefundene Unterschied zwischen Pantopon und Opium ist allerdings nicht sehr hochgradig, fällt aber doch sicher ausserhalb der Grenzen der Versuchsfehler. Die Frage ist, wie er zu erklären ist.

Die erste Möglichkeit wäre, dass im Opium ausser den Alkaloiden (welche im Pantopon enthalten sind) noch andere Substanzen vorhanden sind, welche die erwähnten „Hemmungssubstanzen“ gebunden halten oder in irgendeiner anderen Weise an der Wirkung verhindern. Diese Hypothese hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich und dürfte auch zurzeit kaum einer exakten experimentellen Prüfung zugänglich sein.

Die zweite Möglichkeit wäre, dass die verwendete Opiumtinktur relativ mehr Kodein enthielt als das Pantopon. Denn da nach

meinen Versuchen eine Steigerung des Kodeinzusatzes bei gleichbleibender Morphindosis den stopfenden Effekt erhöht, so würde dieses schon zur Erklärung des Unterschiedes genügen. Pantopon enthält nach Angabe der Fabrik neben 52 % Morphin 2—3 % Kodein. Danach wäre also die Kodeinmenge im Pantopon 1/16—1/25 (im Mittel 1/20) des Morphins. Auch im Opium hat man früher ein derartiges Verhältnis der beiden Alkaloide angenommen. Neuere Analysen von van der Wielen und von Caspari haben aber ergeben, dass Opium sehr viel mehr Kodein enthalten kann: 1,08 bis 1,51 %. Bei einem Morphingehalte des Opiums von 10 % würde das einem Verhältnis des Kodeins zum Morphin von 1 : 10 bis 1 : 6,7 entsprechen, d. h. der Kodeingehalt im Opium kann dreimal grösser sein als in einer Pantopondosis von gleichem Morphingehalt. Nun gibt aber van der Wielen[1]) an, dass die Opiumtinktur relativ weniger Kodein aus dem zur Bereitung verwendeten Opium aufnimmt als Morphin. Er fand z. B. in einer Opiumtinktur 1,36 % Morphin neben 0,03 % Kodein, also ein Verhältnis von 1 : 45. Die von mir verwendete Tinct. opii enthält nach einer im Laboratorium von Prof. Schoorl-Utrecht ausgeführten Bestimmung 0,93 % Morphin und 0,014—0,02 % Kodein; das würde einem Verhältnis von 1 : 46 bis 1 : 66 entsprechen. Es ist hiernach wenig wahrscheinlich, dass die stärkere Wirkung der Opiumtinktur auf einem besonders hohen Kodeingehalt beruht.

Die dritte Möglichkeit wäre, dass im Opium ausser den auch im Pantopon vorhandenen Alkaloiden sich noch andere wirksame Bestandteile vorfänden, welche die Stopfwirkung von Morphin-Kodein verstärken. Es könnte sich hierbei erstens handeln um Mekonsäure und zweitens um die sogenannten „Ballaststoffe“. Beide fehlen dem Pantopon. Diese Möglichkeit ist einer experimentellen Prüfung zugänglich. Über die in dieser Richtung unternommenen Versuche sei im nachstehenden berichtet.

A. Mekonsäure.

Tabelle IX (S. 371) gibt einen Überblick über die angestellten Experimente.

Die Mekonsäure wurde unter Zusatz von Natronlauge bis zu schwach alkalischer Reaktion in Wasser gelöst.

1) P. v. d. Wielen, Dosage de la morphine, de la narcotine et de la codeine dans l'opium et dans les préparations galéniques de l'opium. Bull. sc. pharmacologiques t. 17 p. 59. 1910.

Tabelle IX. Kombinationsversuche von Morphin-Kodein mit Mekonsäure beim Koloquintendurchfall.

Nummer	Dosis pro Kilogramm: Morphinum hydrochloricum	Dosis pro Kilogramm: Codeinum phosphoricum	Dosis pro Kilogramm: Acidum meconicum	Dünndarmstopfung (nach dem Diagramm)	Exitus	Sektion	Zentrale Wirkung (Erregung)	Zahl der Defäkationen in 24 Stunden	Zeit der e. sten Defäkation nach der Injektion	Zustand bei der Injektion: Magenentleerung	Zustand bei der Injektion: Grösse des Kolonschattens	Beschaffenheit des ersten Kotes
	g	g	g						Stunden			
1	—	—	0,01	(±)	lebend	—	(—)	3	4	grösstenteils leer	—	grosse Menge schleimiger Wismutkot
2	—	—	0,01	(—)	lebend	—	(—)	3	$\frac{2}{3}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge schleimiger Wismutkot
3	—	—	0,01	(—)	lebend	—	(—)	3	1	grösstenteils leer	—	kleine Menge schleimiger Wismutkot
4	0,00025	0,0000125	0,0001	(—)	lebend	—	(—)	4	$< 1\frac{2}{3}$	grösstenteils leer	—	kleine Menge schleimiger Wismutkot
5	0,00025	0,0000125	0,0001	(—)	lebend	—	(—)	3	$< 2\frac{1}{6}$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
6	0,00025	0,0000125	0,0001	(±)	Tod	typisch	(—)	2	2	grösstenteils leer	—	ziemlich grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
7	0,00025	0,0000125	0,001	(—)	lebend	—	(—)	2	$1\frac{1}{2}$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
8	0,00025	0,0000125	0,001	(—)	lebend	—	(—)	3	$\frac{1}{3}$	fast leer	—	ziemlich grosse Menge schleimiger Wismutkot
9	0,001	—	0,001	(—)	lebend	—	(—)	4	$< 1\frac{1}{2}$	leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot

Bemerkung zu Tabelle IX: Die zu diesen Versuchen verwendeten Katzen blieben vorher 24 Stunden ohne Futter, wurden dann mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert und erhielten unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde. Wenn bei der Röntgenbeobachtung der Magen danach ganz oder grösstenteils leer gefunden wurde und die Dünndarmfüllung maximal war, wurde subkutan Mekonsäure, eventuell ausserdem Morphin und Kodein in wechselnden Mengen injiziert.

Opium enthält ungefähr 4 % Mekonsäure, also etwa zwei Fünftel der Morphinmenge. Aus Tabelle IX ersieht man, dass die sehr grosse (in etwa 2½ ccm Opiumtinktur enthaltene) Dosis von 0.01 g pro Kilogramm Mekonsäure keine stopfende Wirkung besitzt. Ebensowenig ist Mekonsäure imstande, die grösste für sich allein unwirksame Morphindosis (0,001 g pro Kilogramm) zu einer wirksamen zu machen. Auch gelingt es nicht, die gerade unwirksame Kombination von ¼ mg Morphin. hydrochlor. und 1/80 mg Codein. phosphor. so zu unterstützen, dass ein sicherer stopfender Effekt eintritt. Unter fünf Versuchen erfolgte nur einmal unsichere Wirkung auf den Dünndarm und Tod des Tieres, ein Resultat, das auch ohne Mekonsäure in der Minderzahl der Fälle beobachtet wird (s. Tab. IV). Die in diesen Kombinationsversuchen verwendeten Mengen von Mekonsäure sind in drei Versuchen gerade so gross, dass sie dem im Opium vorhandenen Verhältnis zum Morphin entsprechen, in drei Versuchen zehnmal grösser.

Ausser einer geringen Pupillenerweiterung wurde nach den verwendeten Dosen von Mekonsäure keine Allgemeinwirkungen beobachtet. Barth[1]) hat kürzlich über eine geringe narkotische Wirkung bei Fröschen berichtet.

Die Versuche haben also ergeben, dass der Mekonsäure weder für sich allein noch in Kombination mit Morphin und Kodein irgendeine nachweisbare stopfende Wirkung zukommt.

B. Ballaststoffe.

Über die stopfende Wirkung der „Ballaststoffe" des Opiums liegt bisher nur eine kurze Mitteilung von Schmidt[2]) aus dem Bonner pharmakologischen Institut vor. Dieser untersuchte ein mit Wasser extrahiertes Opium, das nur noch Spuren von Morphin und etwas mehr Narkotin enthielt (über den Gehalt an anderen Alkaloiden werden keine Angaben gemacht). Dosen von ½ g waren bei Kaninchen von 1600—1700 g ohne Wirkung auf die Atmung, 2 g töteten die Tiere unter Krämpfen. Der Pferdefleischdurchfall der Hunde von

1) O. Barth, Ein Beitrag zur Wirkung der Opiumalkaloide unter besonderer Berücksichtigung des Pantopons. Schmiedeberg's Arch. Bd. 70 S. 258. 1912.

2) H. Schmidt, Zur Opiumwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1912 S. 1546.

3,7—4,5 kg wurde durch Dosen von 0,1—0,2 g gestopft. Beim Menschen wirkten 0,1—0,2 g „nicht ganz zuverlässig" stopfend. Schmidt schliesst hieraus, dass den harz-, kautschuk- und gummiartigen „Ballaststoffen" des Opiums eine stopfende Wirkung zukäme.

Diese Schlussfolgerung erscheint möglich, aber nicht zwingend, weil das Präparat nicht frei von Morphin war und nach meinen oben mitgeteilten Versuchen schon sehr geringe Mengen Morphin im Opium genügen, um einen stopfenden Effekt herbeizuführen. Meine eigenen über die Wirkung der Ballaststoffe angestellten Experimente leiden unter demselben Nachteil. Trotzdem seien sie im folgenden mitgeteilt.

Auf unsere Anfrage stellte uns die Fabrik von Hoffmann-La Roche & Co. in Basel zwei Präparate zur Verfügung, von denen das eine als „extrahiertes Opium", das andere als „Rückstände von der Pantoponbereitung" bezeichnet war.

Nach Angabe der Fabrik enthalten die Rückstände der Pantoponbereitung, wenn überhaupt, nur ganz geringe Mengen von Alkaloiden, deren einwandfreie quantitative Bestimmung oder Identifizierung trotz der darauf verwendeten Mühe nicht gelungen ist. Auf unsere Bitte hat Herr J. K. W. de Jong, dem wir für seine Bemühungen bestens danken, im hiesigen pharmazeutischen Institut (Prof. Schoorl) festgestellt, dass sich im extrahierten Opium durch Ausschütteln mit Äther Alkaloid nachweisen lässt, und dass der Morphingehalt, bestimmt nach den Vorschriften der holländischen Pharmakopöe (4. Ausgabe), 0,015 % beträgt. Der kristallinische Rückstand bei dieser letzteren Bestimmung gab eine deutliche Pellagri'sche Reaktion auf Morphin. Aus den Rückständen der Pantoponbereitung liess sich durch Ausschütteln mit Äther ein Extrakt gewinnen, der getrocknet und in Wasser gelöst mit Pikrinsäure und mit Jodquecksilber-Jodkalium nur eine Trübung, aber keinen Niederschlag gab. Der Morphingehalt der Pantoponrückstände betrug, nach der Methode der holländischen Pharmakopöe, 0,008 %. Der kristallinische Rückstand von dieser Bestimmung ergab bei der Pellagri'schen Morphinreaktion nur eine zweifelhafte Verfärbung.

Hieraus ergibt sich, dass beide Präparate nur geringe Spuren von Alkaloiden enthalten, und dass besonders die Pantoponrückstände arm an Alkaloiden und vor allem an Morphin sind.

Mit dem extrahierten Opium wurden folgende Versuche angestellt (Tab. X, S. 374).

Die Versuche verliefen im grossen und ganzen negativ. Selbst ½ g pro Kilogramm des extrahierten Opiums wirkte für sich allein nicht oder kaum auf den Dünndarm und tötete die Tiere nicht.

Tabelle X.

Nummer	Dosis pro Kilogramm: Morphinum muriaticum	Dosis pro Kilogramm: Codeinum phosphoricum	Dosis pro Kilogramm: Extrahiertes Opium (als Tinktur)	Dünndarmstopfung (nach dem Diagramm)	Exitus	Sektion	Zentrale Wirkung (Erregung)	Zahl der Defäkationen in 24 Stunden	Zeit der ersten Defäkation nach der Injektion	Zustand bei der Injektion: Magenentleerung	Zustand bei der Injektion: Grösse des Kolonschattens	Beschaffenheit des ersten Kotes
	g	g	g						Stunden			
1	—	—	0,5	(—)	lebend	—	(—)	3	⟨$2^1/_3$	grösstenteils leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
2	—	—	0,5	(±)	lebend	—	(—)	3	$1^3/_4$	grösstenteils leer	—	grosse Menge schleimiger, weicher Wismutkot
3	0,0005⟨⟩0,00025	0,0000125	0,25	(—)	Tod	nicht typisch	(—)	3	$2^3/_4$	fast leer	—	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
4	0,00025	0,0000125	0,1	(—)	lebend	—	(—)	3	$1^1/_3$	grösstenteils leer	klein	kleine Menge schleimig-weicher Wismutkot
5	0,00025	0,0000125	0,1	(—)	lebend	—	(—)	3	$^1/_2$	grösstenteils leer	klein	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
6	0,00025	0,0000125	0,1	(±)	Tod	typisch	(—)	2	$2^1/_3$	leer	klein	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot

Bemerkung zu Tabelle X: Die zu diesen Versuchen verwendeten Katzen blieben vorher 24 Stunden ohne Futter, wurden dann mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert und erhielten unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde. Nachdem der Magen sich ganz oder grösstenteils entleert hatte und die Dünndarmfüllung maximal war, wurde eine aus dem extrahierten Opium bereitete „Opiumtinktur" und in einigen Versuchen ausserdem eine an sich unwirksame Menge von Morphin und Kodein subkutan injiziert.

Zusatz des Präparates in Mengen von 0,1—0,25 g pro Kilogramm zu einer an sich unwirksamen Morphin-Kodeindose war unter vier Fallen dreimal wirkungslos auf den Dünndarm und wirkte nur einmal zweifelhaft. In diesem letzteren Falle starb das Tier; in einem weiteren Falle wurde der Tod jedoch durch eine Pneumonie verursacht. Die anderen Tiere blieben leben.

Die Versuche mit dem extrahierten Opium ergaben demnach keine Anhaltspunkte für die Anwesenheit einer die Stopfwirkung der Opiumalkaloide unterstützenden Substanz.

Über die mit den „Rückständen der Pantoponbereitung" angestellten Experimente gibt Tabelle XI (S. 376) eine Übersicht.

Die Versuche ergaben, dass die Pantoponrückstände für sich allein in Dosen bis zu 0,3 g pro Kilogramm den Koloquintendurchfall der Katzen nicht stopfen. Kleine Dosen bis zu 5 cg vermögen auch die Wirkung einer an sich unwirksamen Menge der Morphin-Kodein-Kombination nicht so zu verstärken, dass ein stopfender Effekt eintritt. Anders ist es mit grossen Dosen. Unter vier Versuchen, in denen 0,2 g pro Kilogramm Pantoponrückstände zusammen mit 1/4 mg Morphin und 1/80 mg Kodein injiziert wurden, erfolgte jedesmal eine deutliche Verzögerung der Dünndarmpassage, aber nur in einem Falle der Tod. Von der Stärke der Wirkung gibt Fig. 20 eine Vorstellung.

Wie man sieht, ist der Effekt kein sehr hochgradiger, aber doch immerhin so stark, dass er ausserhalb der Beobachtungsfehler fällt. Es fragt sich, wie er zu erklären ist. Nach den Ergebnissen der chemischen Untersuchung erscheint es wenig wahrscheinlich, dass die in den Pantoponrückständen vorhandenen Alkaloidreste dafür verantwortlich zu machen sind. Denn da nach meinen Versuchen eine Morphin-Kodein-Kombination erst dann stopfend wirkt, wenn sie mindestens 1/2 mg pro Kilogramm Morphin enthält, so müssten in den injizierten 0,2 g Pantoponrückständen etwa 1/4 mg Morphin enthalten sein, um die injizierte Morphindosis von 1/4 mg pro Kilogramm auf eine wirksame Höhe zu bringen. Nach der chemischen Untersuchung enthält die verwendete Dosis der Pantoponrückstände aber nur etwa 1/60 mg Morphin. Es scheint daher, als ob tatsächlich in den Pantoponrückständen ein oder mehrere Bestandteile vorhanden sind, welche keinen Alkaloidcharakter besitzen und welche die Wirkung von Morphin-Kodein auf den Koloquintendurchfall der Katzen unter-

Tabelle XI.

Nummer	Dosis pro Kilogramm: Morphinum muriaticum	Dosis pro Kilogramm: Codeinum phosphoricum	Dosis pro Kilogramm: Rückstand der Pantoponbereitung (als Tinktur)	Dünndarmstopfung (nach dem Diagramm	Exitus	Sektion	Zentrale Wirkung (Erregung)	Zahl der Defäkationen in 24 Stunden	Zeit der ersten Defäkation nach der Injektion	Zustand bei der Injektion: Magenentleerung	Zustand bei der Injektion: Grösse des Kolonschattens	Beschaffenheit des ersten Kotes
	g	g	g						Stunden			
1	0,00025	0,0000125	0,01	(—)	lebend	—	(—)	4	$1\frac{1}{3}$	grösstenteils leer	klein	grosse Menge diarrhöischer, blutiger Wismutkot
2	0,0005	—	0,01	(—)	lebend	—	(—)	3	$1\frac{2}{3}$	grösstenteils leer	klein	ziemlich grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
3	—	—	0,1	(—)	lebend	—	(—)	3	2	grösstenteils leer	klein	kleine Menge blutig-schleimiger Wismutkot
4	0,00025	0,0000125	0,05	(—)	lebend	—	(—)	3	$\frac{5}{6}$	leer	0	grosse Menge weicher, schleimiger Wismutkot
5	0,00025	0,0000125	0,05	(—)	lebend	—	(—)	4	$1\frac{1}{2}$	grösstenteils leer	klein	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
6	0,00025	0,0000125	0,2	(+)	lebend	—	(—)	2	$1\frac{1}{2}$	leer	0	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
7	0,00025	0,0000125	0,2	(+)	lebend	—	(—)	2	$1\frac{5}{6}$	grösstenteils leer	0	kleine Menge diarrhöischer Wismutkot
8	0,00025	0,0000125	0,2	(±)	lebend	—	(—)	3	$2\frac{1}{3}$	leer	klein	ziemlich grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
•9	0,00025	0,0000125	0,2	(+)	Tod	typisch	(—)	1	$3\frac{3}{4}$	grösstenteils leer	0	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
10	—	—	0,3	(—)	lebend	—	(—)	2	3	grösstenteils leer	0	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot
11	—	—	0,3	(—)	Tod	typisch	(—)	1	3	grösstenteils leer	0	grosse Menge diarrhöischer Wismutkot

Bemerkung zu Tabelle XI: Die Versuche wurden in der gleichen Weise angestellt wie die der Tabelle X. Nur kam hierbei eine aus den „Rückständen der Pantoponbereitung" hergestellte „Opiumtinktur" zur Verwendung.

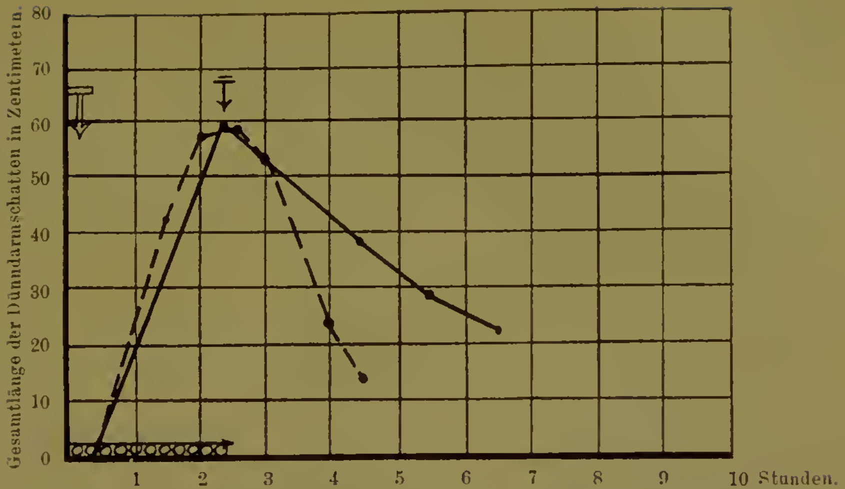


Fig. 20. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden und unmittelbar danach 0,16 g Koloquintenextrakt in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus neun Versuchen ohne Stopfmittel, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus vier Versuchen, in welchen bei ganz oder grösstenteils leerem Magen und maximaler Dünndarmfüllung eine an sich fast unwirksame Dosis Morphin-Kodein (0,00025 g pro Kilogramm Morphin. hydrochlor. und 0,0000125 g pro Kilogramm Codein. phosphor.) zusammen mit 0,2 g pro Kilogramm „Rückstände der Pantoponbereitung" in Form einer 10%igen Tinktur subkutan injiziert wurden. ⇓ = Zufuhr des Koloquintenextraktes. ↧ = Injektion der Stopfmittel. — Bedeutung der übrigen Zeichen wie auf Fig. 3.

stützen können. Dieser Schluss wird dadurch gestützt, dass „extrahiertes Opium", welches mehr Alkaloide und speziell die doppelte Menge Morphin enthält, diese Wirkung nicht besitzt.

Trotzdem möchte ich mich bei der verwickelten Natur des Opiumproblemes vorläufig noch sehr vorsichtig ausdrücken und den Beweis, dass es eine solche Substanz unter den Ballaststoffen des Opiums tatsächlich gibt, erst dann für erbracht halten, wenn es gelingt, mit wirklich alkaloidfreien Präparaten eine an sich wirkungslose Morphin-Kodeindosis zu einer wirksamen zu machen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wahrscheinlich unter den sogenannten Ballaststoffen des Opiums Substanzen enthalten sind, welche die stopfende Wirkung von Morphin-Kodein in geringem Grade verstärken können.

9. Über die Wirkung von Morphin-Kodein auf die normalen Verdauungsbewegungen der Katzen.

In den vorhergehenden Abschnitten konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Morphin mit Kodein einen ausserordentlich

starken stopfenden Einfluss auf den Koloquintendurchfall der Katzen besitzt, der am Darme angreift und nachweislich stärker ist als der Einfluss von entsprechenden Dosen von Morphin allein, Kodein allein, Pantopon und selbst von Opium. Es ergab sich demnach die Frage, wie diese Morphin Kodein-Kombination auf die Verdauungsbewegungen von normalen Katzen wirkt, welche sich nicht unter dem Einfluss eines drastischen Abführmittels befinden.

A. Einfluss auf die Darmbewegungen.

Durch die Untersuchungen von Magnus, Hesse und Neukirch sind wir bereits über den Einfluss von Morphin, Kodein und Opium auf die normalen Darmbewegungen von Katzen unterrichtet.

Magnus[1]) fand, dass Morphin in Dosen, welche die Magenentleerung sehr hochgradig verzögern ($2^1/_2$—4 cg), nur einen inkonstanten und vergleichsweise geringen direkten Einfluss auf die Bewegungen des Dünndarmes ausübt. Etwa in der Hälfte der Fälle liess sich überhaupt keine Einwirkung feststellen; in der anderen Hälfte trat eine Verzögerung der Fortbewegung des Dünndarminhaltes auf, welche im Maximum 5 Stunden betrug. Dabei waren die Pendelbewegungen des Dünndarmes nicht aufgehoben; eine Ruhigstellung erfolgte also nicht. Auf den Dickdarm konnte Magnus gar keinen Einfluss von Morphin feststellen. Dasselbe ergab sich bei der Untersuchung der Opiumtinktur: inkonstante Wirkung auf den Dünndarm, fehlende Wirkung auf den Dickdarm.

Hesse und Neukirch[2]) fanden genau das gleiche Verhalten bei der Untersuchung des Einflusses von Kodein (3—4 cg) auf die normalen Darmbewegungen von Katzen.

Meine Versuche über den Einfluss der Kombination Morphin-Kodein auf die normalen Darmbewegungen ergaben nun eine deutlich stärkere Wirkung als die der Einzelkomponenten.

a) Einfluss auf den Dünndarm.

Tabelle XII (S. 379) gibt eine Übersicht über die Versuche.

Man sieht, dass nach Injektion von 8—9 mg Morphin. hydrochlor. und ebensoviel Codein. phosphor. eine konstante und hochgradige Verzögerung der Dünndarmpassage ein-

1) Pflüger's Arch. Bd. 122 S. 210. 1908.
2) Pflüger's Arch. Bd. 151 S. 309. 1913.

T a b e l l e XII. **Kombinationsversuche von Morphin mit Kodein an n o r m a l e n Katzen (Stopfwirkung auf die Dünndarmpassage).**

Nummer	Dosis pro Kilogramm		Stopfung des Dünndarmes	Die Zeit der ersten Defäkation nach der Fütterung	Anhäufung des Inhaltes im untersten Teil des Ileums	Zentrale Wirkung (Erregung)
	Morphin. hydrochloricum	Codeinum phosphoricum				
	g	g		Stunden		
1	0,0082	0,0082	(+) ausgezeichnet	> 48	(—)	ziemlich stark
2	0,009	0,009	(+) ausgezeichnet	> 72	(—)	stark
3	0,009	0,009	(+) ausgezeichnet	>33 < 48	(—)	ziemlich stark
4	0,008	0,008	(+) ausgezeichnet	>33 < 48	(+) vorübergehend	ziemlich stark
5	0,008	0,008	(+) ausgezeichnet	> 48	(+) vorübergehend	—
6	0,008	0,008	(+) ausgezeichnet	> 72	(—)	ziemlich stark
7	0,008	0,008	(+) (nicht weiter durchleuchtet)	> 96	(+) vorübergehend	stark
8	0,0033	0,0033	(+)	< 24	(—)	(+)
9	0,003	0,003	(+)	< 24	(—)	(+)
10	0,003	0,003	(±)	< 24	(—)	(+)
11	0,002	0,002	(—)	> 48	(—)	(+)
12	0,002	0,002	(—)	> 48	(—)	(+)
13	0,002	0,002	(—)	< 24	(—)	(+)

B e m e r k u n g z u T a b e l l e XII: Die Katzen hatten vorher 24 Stunden gehungert, wurden dann mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert und erhielten, wenn bei der Röntgenuntersuchung der Magen ganz oder nahezu leer und der Dünndarm maximal gefüllt gefunden wurde, gleiche Teile von Morphin. hydrochlor. und Codein. phosphor. subkutan injiziert.

t r a t. Mindestens 5—6 Stunden nach der Injektion zeigt die Gesamtlänge der Dünndarmschatten so gut wie keine Veränderung, während bei den Kontrollversuchen ohne Morphin-Kodein-Injektion sich nach dieser Zeit schon der Dünndarminhalt ganz oder fast ganz in den Dickdarm entleert hat. Fig. 21 gibt eine deutliche Vorstellung von dieser Wirkung.

Während also selbst grosse Dosen von Morphin und Kodein f ü r s i c h a l l e i n nur einen inkonstanten Einfluss auf die normalen Dünndarmbewegungen besitzen, übt die Kombination derselben eine konstante und sehr deutliche Wirkung aus.

Ich habe den Eindruck bekommen, dass die Pendelbewegungen des Dünndarmes dabei meistens deutlich vermindert werden, wenn sie auch nicht vollkommen aufgehoben sind. Hierin liegt zweifellos die Hauptursache für die Verzögerung der Dünndarmpassage. Eine Anhäufung des Dünndarminhaltes im untersten Ileum, woraus man

auf einen Krampf des Ileocoecalsphinkters schliessen könnte, liess sich nur dreimal unter sieben Versuchen, und auch da nur vorübergehend feststellen.

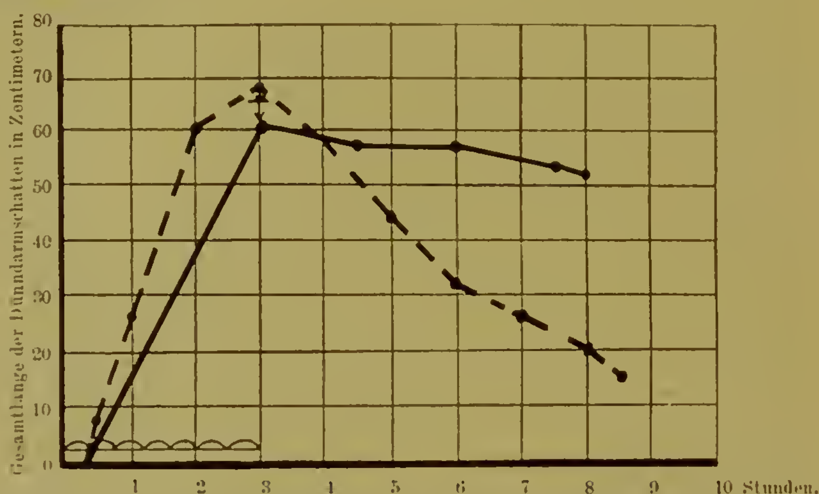


Fig. 21. Diagramm der Verdauungsbewegungen von Katzen, welche mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefuttert wurden und danach kein Abführmittel erhielten. Die punktierte Linie gibt den Durchschnitt aus sechs Versuchen ohne Morphin-Kodein, die ausgezogene Linie den Durchschnitt aus sechs Versuchen, in denen nach vollständiger oder fast vollständiger Magenentleerung und bei maximaler Dünndarmfüllung subkutan je 8—9 mg pro Kilogramm Morphin. hydrochlor. und Codein. phosphor. injiziert wurde (↓).

Nach der Injektion von Morphin-Kodein dauert es einige Zeit, bis der Stillstand in der Fortbewegung des Dünndarminhaltes eintritt. In fast allen Versuchen war zwischen der Injektion und der nächsten Durchleuchtung noch eine relativ deutliche Veränderung des Gesamtröntgenbildes wahrzunehmen, während sich das Bild auf dem Röntgenschirm in den darauffolgenden Stunden dann nicht weiter änderte (beim Koloquintendarm tritt dagegen die Wirkung von Morphin-Kodein meistens nach sehr kurzer Zeit auf).

Aus Tabelle XII ersieht man weiter, dass eine Dosis von 3 mg pro Kilogramm Morphin und 3 mg Kodein die untere Grenze für eine deutliche Wirkung auf die Dünndarmpassage ist, und dass je 2 mg pro Kilogramm unwirksam sind.

Interessant ist, dass die Kombination Morphin-Kodein auf die normalen Dünndarmbewegungen einen so starken und vor allem so konstanten Einfluss ausübt, während nach den Angaben von Magnus selbst Opium nur eine inkonstante Wirkung besitzt. Auch dieses spricht dafür, dass im Opium Bestandteile vorhanden sind, welche den Einfluss von Morphin-Kodein hemmen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Kombination Morphin-Kodein nicht nur den Koloquintendurchfall der Katzen stopft, sondern auch auf die normalen Dünndarmbewegungen einen konstanten verzögernden Einfluss ausübt, wie er durch Morphin oder Kodein allein und durch Opium nur schwach und inkonstant ausgeübt wird.

b) Einfluss auf den Dickdarm.

Auf die Bewegungen des Dickdarmes normaler Katzen lässt sich mit dem Röntgenverfahren kein deutlicher und konstanter Einfluss von Morphin, Kodein und Opium nachweisen. Dagegen tritt nach Injektion der Kombination Morphin-Kodein in Dosen von je 8 mg pro Kilogramm eine nicht unbeträchtliche Verzögerung der Kotentleerung auf. Schon bei den in Tabelle XII zusammengestellten sieben Versuchen fiel es auf, dass die erste Kotentleerung nicht wie in sechs Kontrollversuchen meistens innerhalb 24 Stunden erfolgte (fünfmal innerhalb 24 Stunden, nur einmal nach mehr als 48 Stunden), sondern dass sie einmal über 96 Stunden, zweimal über 72 Stunden, zweimal über 48 Stunden und zweimal über 33 Stunden ausblieb. Diese Verzögerung der Kotentleerung muss natürlich teilweise auf die verlangsamte Dünndarmpassage bezogen werden; aber diese dauert doch nicht so lange an, um das mehrtägige Ausbleiben der Defäkation zu erklären.

Es wurden daher noch vier weitere Versuche angestellt, in denen die subkutane Injektion der Morphin-Kodein-Kombination erst vorgenommen wurde, nachdem sich der Dünndarminhalt in das Kolon entleert hatte und alle schattengebende Substanz im Dickdarm angesammelt war. In den Kontrollversuchen erfolgt die erste Defäkation meistens innerhalb 10—14 Stunden nach diesem Zeitpunkt. Nach der Injektion von Morphin-Kodein trat dagegen die erste Kotentleerung einmal nach über 97 Stunden und dreimal nach über 45 Stunden ein (d. h. über 52—111 Stunden nach der Fütterung).

Selbst wenn man die Schwankungen berücksichtigt, denen die normale Kotentleerung bei der Katze unterliegt, sind diese Unterschiede doch zu gross, um auf einem Zufall beruhen zu können. Es ergibt sich daher die interessante Tatsache, dass Morphin für sich allein und Kodein für sich allein keine deutliche direkte Verzögerung der Dickdarmentleerung

normaler Katzen bewirken, während die Kombination derselben einen starken Einfluss in diesem Sinne ausübt.

Um den Mechanismus dieser Dickdarmwirkung aufzuklären, habe ich Katzen nach 24 stündigem Hunger ein Klistier von 45 ccm 2%igen Stärkekleisters, 5 ccm flüssiger Seife und 5 g Wismuthydroxyd gegeben, das nach den Erfahrungen von Magnus[1]) gerade so stark den Dickdarm reizt, dass es nach einiger Zeit wieder ausgestossen wird, ohne jedoch zu starke Tenesmen zu verursachen. Sechs Katzen dienten zur Kontrolle, sechs Katzen erhielten ½ bis 1 Stunde vor dem Klistier 8 mg pro Kilogramm Morphin. hydrochlor. und ebensoviel Codein. phosphor. subkutan injiziert. Auf dem Röntgenschirm liess sich kein deutlicher Unterschied in der Füllung des Kolons und dem Kontraktionszustand und den Bewegungen desselben zwischen den Kontrollen und den Morphin-Kodein-Tieren feststellen. Die Entleerung erfolgte bei den Kontrollen im Mittel nach 34 Minuten (Minimum 10 Min., Maximum 70 Min.), bei den Morphin-Kodein-Katzen im Mittel nach 45 Minuten (Minimum 10 Min., Maximum 90 Min.). Es zeigt sich also, dass die Auslösung des Defäkationsreflexes nach einem Seifenklistier durch Morphin-Kodein nicht verhindert und auch nicht deutlich verzögert wird. Der einzige Unterschied zwischen den beiden Versuchsreihen betraf die Konsistenz der Entleerung. Bei den Kontrolltieren wurde stets, auch wenn die Entleerung erst nach 70 Minuten erfolgte, eine reichliche Menge von Flüssigkeit ausgestossen. Dagegen hatte der Kot bei den mit Morphin-Kodein injizierten Tieren in fünf von sechs Fällen eine breiige Konsistenz.

Die Versuche sind nicht zahlreich genug, um bereits bindende Schlüsse zu erlauben. Sie scheinen zu zeigen, dass durch Injektion von Morphin-Kodein bei gesunden Katzen ein Einfluss auf die Resorptions- und Sekretionsverhältnisse des Dickdarmes ausgeübt wird, in ähnlicher Weise, wie nach den Versuchen von Padtberg die Exsudation in Dünn- und Dickdarmschlingen nach Einspritzung von Koloquintendecoct durch Morphin und Opium gehemmt wird. Es müssen weitere Versuche angestellt werden, um diese interessanten Wirkungen aufzuklären.

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 122 S. 241. 1908.

B. Einfluss auf die Magenbewegungen.

Während Morphin, Kodein und Opium, wie erwähnt, nur eine inkonstante Wirkung auf die Darmbewegungen normaler Katzen ausüben, verzögern sie die Magenentleerung in sehr hochgradiger Weise. Nach Morphin kommt es vor allem nach den Feststellungen von Magnus zu einer Kontraktion der Magenmitte, des Sphincter antri pylorici, wodurch die Nahrung viele Stunden lang im Fundus festgehalten wird. Erfolgt dann der Übertritt in den Pylorusteil, so sind hier die normalen peristaltischen Bewegungen zu sehen; aber ein Krampf des Pylorus verhindert zunächst noch den Übertritt in den Darm. Auf diese Weise kann der Beginn der Magenentleerung um 8 Stunden, das Ende derselben um 23 Stunden verzögert werden. Nach Opium hat Magnus eine gleiche Wirkung gesehen, wobei aber der Krampf des Sphincter antri schwächer, der des Pylorus stärker zu sein schien. Auch Kodein entfaltet nach Hesse und Neukirch einen ähnlichen, nur deutlich schwächeren Effekt, so dass der Beginn der Magenentleerung um ½—¾ Stunden, ihr Ende um 2 bis über 5 Stunden verzögert wird. Es war deshalb schon von vornherein zu erwarten, dass auch die Kombination Morphin-Kodein den Magen in gleicher Weise beeinflussen würde. Festgestellt musste dagegen werden, ob diejenigen Dosen von Morphin-Kodein, welche in den in dieser Arbeit geschilderten Versuchen verwendet wurden, noch imstande sind, auf den normalen Magen zu wirken.

Zu diesem Zwecke erhielten die Versuchskatzen zunächst die zu prüfende Menge Morphin und Kodein subkutan injiziert und wurden 10 Minuten später mit Kartoffelbrei-Wismut gefüttert. Dosen von 8 mg pro Kilogramm Morphin. hydrochlor. und ebensoviel Codein. phosphor., also Dosen, welche eine deutliche Verzögerung der normalen Dünndarmpassage und eine verspätete Kotentleerung hervorrufen, veranlassen bei normalen Katzen eine starke Kontraktion der Magenmitte, so dass der Pylorusteil in zwei Versuchen 3—4 Stunden schattenfrei blieb und sich dann sehr langsam mit zunächst spärlichen Nahrungsmengen füllte. Der Pylorus blieb lange geschlossen, und erst 5—6 Stunden nach der Fütterung wurde der erste Schatten im Dünndarm gesehen. 7 Stunden nach der Fütterung war der Magen noch zum grössten Teil gefüllt (während in der Norm der Magen nach 3 Stunden entleert ist). Fig. 22 veranschaulicht diese Vorgänge.

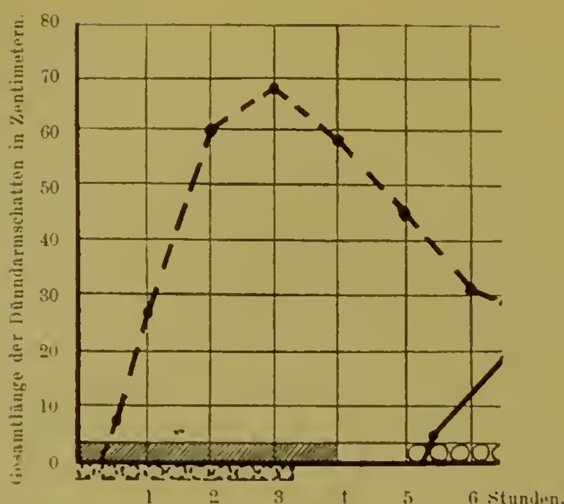


Fig. 22. Ausgezogene Linien: Diagramm des Verlaufs der Verdauungsbewegungen von zwei Katzen, welche nach 24 stündigem Hunger 8 mg pro Kilogramm Morphin. mur. und ebensoviel Codein. phosphor. subkutan erhielten und 10 Minuten später mit 25 g Kartoffelbrei und 5 g Wismuthydroxyd gefüttert wurden. Die horizontale Linie über der Abszisse zeigt die Verweildauer der Speisen im Magen, und zwar der schraffierte Teil (//////) den alleinigen Aufenthalt im Fundus, der helle Teil (▭) den Übertritt in den Pylorusteil, die kleinen Kreise (ooooo) die Pylorusperistaltik. Die Kurve gibt die Gesamtlänge der Schatten im Dünndarm. Zum Vergleich ist mit punktierten Linien der normale Ablauf der Magenverdauung und der Dünndarmfüllung eingezeichnet.

Dosen von 2 mg pro Kilogramm Morphin. hydrochlor. und ebensoviel Codein. phosphor., welche bei normalen Katzen die Dünndarmpassage nicht mehr verzögern, haben noch eine deutliche, wenn auch nicht so hochgradige Magenwirkung. Unter zwei Versuchen dehnte sich die Magenentleerung einmal über 6 Stunden, das andere Mal über 8 Stunden aus.

Während also diejenigen Dosen, welche bei normalen Tieren noch eine Verzögerung der Dünndarmpassage hervorrufen, auch noch stark auf den Magen wirken, ist dieses bei den sehr viel kleineren Mengen, die zur Stopfung des Koloquintendurchfalles genügen, nicht mehr der Fall. Die kleinste sicher stopfende Dosis von ½ mg pro Kilogramm Morphin. hydrochlor. und $^1/_{40}$ mg pro Kilogramm Codein. phosphor. verzögert die Magenentleerung nicht mehr; in einem Falle war diese nach 2 Stunden, in einem anderen nach 2½ Stunden vollendet, und die Dünndarmfüllung war maximal. Ja selbst bei Erhöhung der Kodeinmenge kann man keine sichere Magenwirkung mehr hervorrufen. Nach ½ mg pro Kilogramm Morphin und ¼ mg pro Kilogramm Kodein war der Magen einmal nach 2½ Stunden, in einem anderen Versuche nach 4½ Stunden

leer. Eine Kontraktion des Sphincter antri pylorici war nicht zu sehen.

Daraus ergibt sich also, dass solche Mengen der Morphin-Kodein-Kombination, welche die normalen Darmbewegungen verzögern, auch eine starke Magenwirkung besitzen, dass aber der Magen unbeeinflusst bleibt durch Dosen, wie sie zur Stopfung des Koloquintendurchfalles genügen.

10. Der Unterschied in der Wirkung von Morphin-Kodein auf die normalen Darmbewegungen und auf den Koloquintendurchfall.

Padtberg hatte in seiner oben zitierten Arbeit gefunden, dass Morphin und Opium imstande sind, den Koloquintendurchfall der Katzen vom Darme aus zu stopfen, indem sie die Bewegungen von Dünn- und Dickdarm ruhigstellen und die gesteigerte Sekretion aufheben. Da Morphin sowohl wie Opium nach den Untersuchungen von Magnus die Bewegungen des Dünndarminhaltes von normalen Tieren nur in geringem Grade und ganz inkonstant verzögern und die Dickdarmpassage überhaupt nicht beeinflussen, so erschien die Stopfung des Koloquintendurchfalles durch diese Mittel als etwas ganz Unvermitteltes, als ein Novum. Durch die im vorigen Abschnitt mitgeteilten Beobachtungen, nach denen die Kombination von Morphin mit Kodein auch beim normalen Tier die Fortbewegung des Kotes im Dünn- und Dickdarm deutlich verzögert, ist eine Brücke zwischen diesen Befunden geschlagen. Denn sie zeigen, dass den beiden Alkaloiden schon in der Norm wenigstens potentiell eine Darmwirkung zukommen muss, die nur so schwach ist, dass sie erst bei der Kombination zu einer deutlichen und konstanten wird. Immerhin bleibt aber der Unterschied in der Empfindlichkeit des normalen und des durch ein drastisches Abführmittel gereizten Darmkanales gegen das Stopfmittel bestehen.

Die kleinste Dosis, welche noch eine Verzögerung der normalen Dünndarmpassage hervorruft, ist 3 mg pro Kilogramm Morphin und ebensoviel Kodein. Dosen von je 2 mg der beiden Alkaloide sind dagegen auf den normalen Darm ohne jeden Einfluss. Die halbe Menge davon genügt dagegen bereits, um beim Koloquintendurchfall die hochgradigste Stopfwirkung zu entfalten, und noch der vierte Teil wirkt ausgezeichnet. Um an die untere Grenze der Wirksamkeit

beim Koloquintendurchfall zu kommen, muss man die genannte Morphindose auf 1/4, die Kodeindose auf 1/80 herabsetzen (vgl. Tab. IV und die Fig. 9—11 auf S. 347—351).

Wir lernen hier also wieder ein Beispiel für die gerade in der letzten Zeit so vielfach studierte Tatsache kennen, dass ein Arzneimittel unter pathologischen Bedingungen eine viel stärkere Wirkung entfaltet als in der Norm[1]).

11. Lassen sich die gefundenen Tatsachen zur Erklärung der stopfenden Wirkung des Opiums beim Menschen heranziehen?

In den Versuchen von Magnus über die Wirkung von Morphin und Opium am normalen und durch verschiedene Abführmittel erregten Darm sowie in den Experimenten von Padtberg und von Hesse-Neukirch an Tieren mit Koloquintendurchfall hatte es sich zunächst um die Feststellung der qualitativen Wirkungen gehandelt. Um möglichst starke und eindeutige Ausschläge zu bekommen, war stets mit grossen Dosen gearbeitet worden, welche ausser der Beeinflussung des Verdauungskanales auch noch mehr oder weniger hochgradige Allgemeinsymptome auslösten. Die Katzen wurden stets heftig erregt, die Hunde deutlich narkotisiert. Infolgedessen war es nicht ohne weiteres möglich, die an den Verdauungsorganen beobachteten Erscheinungen zur Erklärung der Stopfwirkung beim Menschen heranzuziehen, die mit Opiumtinktur wenigstens sich ohne stärkere Allgemeinwirkungen erzielen lässt.

Die im obigen mitgeteilten Befunde erlauben nun aber, diesen Gegensatz zum grössten Teile verschwinden zu lassen. Denn es ist möglich gewesen, wie ein Blick auf Tabelle IV (S. 348) lehrt, eine maximale Stopfwirkung auf den Koloquintendurchfall der Katzen auszuüben durch Dosen von Morphin und Kodein, welche überhaupt keine erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem mehr besitzen. Damit fällt ein Haupteinwand gegen die Übertragung dieser Tierversuche auf den Menschen weg.

Berücksichtigt man ausserdem, dass der Mensch sehr viel empfindlicher gegen Morphin und Opium ist als unsere Versuchs-

1) Vgl. R. Magnus, Pharmakotherapie in Garrè-Krause's Lehrbuch d. Therapie innerer Krankheiten Bd. 1 S. 119 ff. Jena 1911.

tiere, so ist auch der Unterschied in der absoluten Grösse der stopfenden Dosen nicht mehr so gross, dass er ernstliche Bedenken erweckt.

Die Maximaldose der Opiumtinktur für den Menschen ist nach dem deutschen Arzneibuch (fünfte Ausgabe) 1,5 g. Die stark stopfende Dose von 1 g Opiumtinktur enthält, auf das Gewicht eines Menschen von 60 kg berechnet, etwa

Morphin . . . . 0,16 mg pro Kilogramm und
Kodein . bis zu 0,025 mg „ „

Beim Koloquintendurchfall der Katze wirkt noch stopfend ein Gemisch von

Morphin . . . . 0,5 mg pro Kilogramm und
Kodein . . . . 0,025 mg „ „

Wie man sieht, ist die Kodeindosis die gleiche, die Morphindosis bei der Katze etwa dreimal grösser. Mit anderen Worten sind, unter Berücksichtigung der verschiedenen Morphinempfindlichkeit von Mensch und Tier, die Dosen nicht so sehr weit voneinander verschieden. Ich halte es daher jetzt für erlaubt, die Beobachtungen, wie sie bei der experimentellen Therapie diarrhöischer Zustände im Tierexperiment gewonnen worden sind, zur Erklärung der Opiumwirkung beim Menschen heranzuziehen.

Damit ist, wenn auch noch manche Detailfragen der Beantwortung harren, das Problem der Erklärung der stopfenden Wirkung der Opiumpräparate bei Durchfällen in der Hauptsache gelöst.

12. Zusammenfassung.

1. Ausgehend von dem Befunde von Hesse und Neukirch, dass die stopfende Wirkung des morphinfreien Pantopons (einem Opiumpräparat) in der Hauptsache auf seinem Kodeingehalte beruht, konnte gezeigt werden, dass durch Kombination von Morphin mit Kodein eine hochgradige Potenzierung der stopfenden Wirkung beim Koloquintendurchfall der Katzen sich nachweisen lässt.

2. Noch durch Kombination von 1/4 der kleinsten wirksamen Morphindosis mit 1/40 bis 1/400 der kleinsten wirksamen Kodeindosis lässt sich eine deutliche Stopfwirkung erzielen.

3. Dagegen tritt durch Beigabe von Kodein keine Potenzierung der Wirkung des Morphins auf das Zentralnervensystem ein.

4. Auch bei normalen, nicht unter dem Einfluss eines drastischen Abführmittels stehenden Katzen liess sich eine beträchtliche Verstärkung der Darmwirkung des Morphins durch Kodein nachweisen. Doch ist der normale Darm erst durch viel grössere Dosen von Morphin-Kodein zu beeinflussen als der durch Koloquinten gereizte.

5. Die Magenentleerung wird durch solche Dosen von Morphin-Kodein, welche auf den normalen Darm wirken, bereits deutlich verzögert, nicht dagegen durch die kleineren Dosen, welche den Koloquintendurchfall stopfen.

6. Im Opium und im Pantopon sind Morphin und Kodein nicht in dem für eine Stopfwirkung günstigsten Mischungsverhältnis vorhanden.

7. Bei gleichem Morphingehalt wirkt eine Dosis Morphin-Kodein stärker stopfend als Pantopon oder Opiumtinktur.

8. Die Stopfwirkung des Pantopons ist stärker als die des Morphins, aber schwächer als die der Opiumtinktur.

9. Im Opium und im Pantopon sind Substanzen enthalten, welche die stopfende Wirkung von Morphin-Kodein vermindern.

10. Ausser dem Morphin und dem Kodein scheinen im Opium keine anderen Alkaloide vorzukommen, welche in quantitativ erheblicher Weise die Stopfwirkung verstärken. Speziell ist der Einfluss der sogenannten „Restalkaloide“ nur ein minimaler. Auch Mekonsäure verstärkt die Stopfwirkung nicht. Dagegen ist es möglich (wenn auch noch nicht mit Sicherheit bewiesen), dass unter den „Ballaststoffen“ des Opiums Substanzen vorhanden sind, welche die Stopfung in geringem Grade verstärken.

11. Alle diese Befunde beziehen sich bisher nur auf die Stopfung des Koloquintendurchfalles von Katzen. Hierbei erwiesen sich aber bereits so kleine Dosen von Morphin und Kodein als wirksam, dass es möglich erscheint, die Resultate zur Erklärung der stopfenden Wirkung von Opiumpräparaten bei Durchfällen des Menschen heranzuziehen. Ob diese Annahme zutrifft, müssen weitere Untersuchungen entscheiden.
